Biblioteca UMF Craiova
023360

Dr. **OANA ANDREIA COMAN**
Profesor universitar
Catedra de Farmacologie şi Farmacoterapie
UMF "Carol Davila", Bucureşti

FARMACOLOGIE

PENTRU MOAŞE ŞI ASISTENŢI MEDICALI

– NOTE DE CURS –

Ediţia a 2-a

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
BIBLIOTECA ... 15366
Nr. de inventar ... 40397
Cotă ...
CRAIOVA
RmF 93/2016

EDITURA MEDICALĂ
Bucureşti, 2015

Coperta: **Florina ALEXE**

© Editura Medicală, 2015
„Toate drepturile editoriale asupra ediției românești aparțin în exclusivitate Editurii Medicale. Publicația este protejată integral de legislația internă și internațională. Orice valorificare a conținutului în afara limitelor acestor legi și a permisiunii editorilor este interzisă și pasibilă de pedeapsă. Acest lucru este valabil pentru orice reproducere – integrală sau parțială, indiferent de mijloace (multiplicări, traduceri, microfilmări, precum și la stocarea și prelucrarea în sistem electronic)."

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
COMAN, OANA ANDREIA - București:
Farmacologie pentru moașe și asistenți medicali : note de curs / Oana Andreia Coman. – București : Editura Medicală, 2015
Bibliogr.
Index
ISBN 978-973-39-0783-1

615.01

Redactor: **Liliana PETRESCU**
Secretar de redacție: **Maria Elena NEAMȚ**
Tehnoredactor: **Primavera PANAIT**

CUPRINS

PREFAȚĂ 5

I. **Farmacologie generală** 9
I.1. Farmacocinetică generală 9
I.2. Farmacodinamie generală 14
I.3. Farmacotoxicologie generală 21
I.4. Medicamentele la femeia însărcinată şi efectele lor asupra produsului de concepţie 27
I.5. Utilizarea medicamentelor pe parcursul alăptării 31
I.6. Medicamentele la vârstnici 32

II. **Farmacologia sistemului nervos vegetativ** 37
II.1. Sistemul colinergic 37
II.2. Sistemul adrenergic 41

III. **Farmacologia sistemului nervos central** 47
III.1. Anestezicele generale 47
III.2. Anestezicele locale 50
III.3. Sedativele, hipnoticele şi anxioliticele 52
III.4. Antipsihoticele 57
III.5. Antidepresivele 59
III.6. Antiparkinsonienele 61
III.7. Anticonvulsivantele 62
III.8. Miorelaxantele 64
III.9. Analgezicele opioide 65

IV. **Influenţarea sistemului autacoid (umoral) şi a funcţiei hormonale** 71
IV.1. Histamina şi antihistaminicele 71
IV.2. Glucocorticoizii 73
IV.3. Insulina 79
IV.4. Antidiabeticele orale 80
IV.5. Prolactina şi bromocriptina 81
IV.6. Hormonii sexuali 82
IV.7. Contraceptivele hormonale sistemice 86

V. **Medicaţia metabolică** 87
V.1. Calciul şi fosfaţii 87
V.2. Reglatorii homeostaziei minerale osoase 88
V.3. Medicaţia osteoporozei 92

VI. **Medicaţia aparatului cardiovascular** 95
VI.1. Medicaţia insuficienţei cardiace 95
VI.2. Antianginoasele 98

Copiilor mei,
Laura și Alexandru,
pentru care cunoașterea nu trebuie să aibă limite.

VI.3. Antihipertensivele 101
VI.4. Tratamentul reacţiilor anafilactice 108
VII. **Medicaţia aparatului respirator** 111
VII.1. Antiastmaticele 111
VII.2. Antitusivele şi expectorantele 116
VIII. **Medicaţia aparatului digestiv** 119
VIII.1. Antiulceroasele 119
VIII.2. Prokineticele 121
VIII.3. Antispasticele 122
VIII.4. Antivomitivele 123
VIII.5. Antidiareicele 124
VIII.6. Laxativele şi purgativele 126
IX. **Medicaţia sângelui** 129
IX.1. Antianemicele 129
IX.2. Antitromboticele 132
IX.3. Hemostaticele 135
X. **Medicaţia aparatului genital** 137
X.1. Ocitocicele 137
X.2. Tocoliticele 141
XI. **Analgezicele, antipireticele şi antiinflamatoarele nesteroidiene** 143
XII. **Noţiuni generale privind distrugerea fizică şi chimică a microorganismelor – dezinfectantele, antisepticele şi sterilizantele** 153
XIII. **Chimioterapicele antimicrobiene** 159
XIII.1. Chimioterapicele antibacteriene 159
XIII.2. Chimioterapicele active în tricomoniază şi giardioză 174
XIII.3. Chimioterapicele antifungice 175
BIBLIOGRAFIE 181
INDEX 183

PREFAŢĂ

Manualul intitulat **Farmacologie pentru Moaşe şi Asistenţi Medicali** este adresat studenţilor Facultăţilor de Moaşe şi Asistenţi Medicali, precum şi cursanţilor colegiilor de profil sau celor care sunt deja asistenţi medicali, moaşe sau fiziokinetoterapeuţi.

Sunt prezentate noţiunile esenţiale pe care aceştia ar trebui să şi le însuşească şi să le deţină în domeniul farmacologiei fundamentale. S-a urmărit cunoaşterea principalelor clase de medicamente, a noţiunilor de bază privind farmacocinetica şi farmacodinamia majorităţii claselor de substanţe active precum şi a indicaţiilor, reacţiilor adverse şi incompatibilităţilor acestora. Sunt expuse şi măsurile terapeutice de bază care trebuie urmate în anumite urgenţe medicale, cum ar fi şocul anafilactic, crizele hipertensive sau unele intoxicaţii medicamentoase.

Cei ce studiază în acest domeniu vor găsi aici informaţii foarte utile pentru practicarea corectă a viitoarei lor meserii, având în vedere importanţa covârşitoare pe care o are deţinerea cunoştinţelor de bază privind medicamentul şi utilizarea sa corectă în practica clinică.

Această carte este utilă şi celor care au absolvit deja facultăţi sau colegii în domeniu, precum şi tuturor celor care doresc să-şi aprofundeze cunoştinţele de farmacologie.

AUTOAREA

I. FARMACOLOGIE GENERALĂ

I.1. Farmacocinetică generală

Medicamentele, ca orice substanţă exogenă, pot fi introduse în organism pe mai multe căi. De la locul administrării medicamentele pătrund în circulaţia sanguină trecând prin procesul specific de absorbţie. În continuare acestea sunt distribuite în diferite compartimente ale mediului intern (sânge, limfă, lichid extracelular, interstiţial, lichid intracelular, respectiv organe şi ţesuturi). În paralel şi ulterior, medicamentele sunt epurate prin procese specifice de metabolizare, care au loc în principal în ficat precum şi prin excreţie, care se realizează în majoritate pe cale renală. Acest circuit pe care medicamentul îl parcurge în organism este studiat de către farmacocinetică, parte a farmacologiei generale.

Aşa cum s-a menţionat anterior, după administrare, medicamentele pătrund în torentul sanguin printr-un proces de absorbţie. Administrarea directă în sânge, respectiv injectarea intravenoasă sau intraarterială, nu presupune un proces de absorbţie, pentru că medicamentul a ajuns în totalitate în circulaţia sanguină. În rest, indiferent de calea de administrare aleasă, medicamentul suportă un **proces de absorbţie**, adică trebuie să traverseze anumite membrane biologice. Traversarea membranelor biologice se poate face prin mai multe procese cum ar fi difuziunea pasivă, filtrarea sau transportul activ. **Difuziunea pasivă** presupune trecerea fără consum energetic a moleculei de medicament prin membrana celulară în sensul gradientului de concentraţie, adică din compartimentul unde substanţa este mai concentrată spre compartimentul unde este mai diluată. Pentru ca un medicament să difuzeze prin membranele biologice el trebuie să fie liposolubil, adică să se dizolve în lipide, deoarece membrana celulară este formată dintr-un strat bimolecular fosfolipidic.

Filtrarea se face tot fără consum de energie şi în sensul gradientului de concentraţie, ca şi difuziunea pasivă. Ea însă presupune trecerea medicamentelor prin porii apoşi ai membranelor. De această dată trec molecule medicamentoase hidrosolubile şi în general de dimensiuni mici.

Transportul activ se face cu ajutorul unei molecule transportatoare specifice care formează un complex cu medicamentul şi îl transportă de o parte în cealaltă a membranei. Trecerea se face cu consum de energie, chiar împotriva gradientului de concentraţie şi are un caracter saturabil, adică există un număr maxim de molecule care pot fi transportate.

Absorbţia presupune anumite particularităţi, în funcţie de calea de administrare. Cel mai des, medicamentele se administrează pe cale orală sau intern, prin înghiţire. În rest, ele se pot administra parenteral, adică injectabil, pe cale intrarectală, prin inhalaţie sau prin aplicare locală pe tegumente sau mucoase.

Administrarea orală este cea mai larg folosită deoarece este comodă, se poate face de către bolnav însuşi şi nu necesită personal calificat. Prezintă în general un risc de reacţii adverse incomparabil mai mic decât injectarea. Sunt cazuri în care administrarea orală nu este posibilă, datorită unor factori care ţin fie de bolnav (nu cooperează la tratament, este comatos, varsă etc.), fie de medicament (nu se absoarbe pe cale orală sau este inactivat în tubul digestiv, adică nu mai ajunge în sânge într-o formă activă pentru acţiune). După înghiţire, unele medicamente se absorb în stomac şi acestea sunt în general moleculele acide, la care în aciditatea gastrică predomină forma liposolubilă, absorbabilă. Locul principal de absorbţie al medicamentelor este însă intestinul subţire, în special prima parte (duoden şi jejunul proximal) care are o suprafaţă mare de absorbţie datorită vilozităţilor şi o circulaţie bogată. În general, se absorb medicamentele liposolubile sau nepolare şi anume acizii sau bazele slabe. Cele polare, neliposolubile, nu se absorb din intestin, de aceea nu sunt active după administrare orală.

Factorii care influenţează absorbţia medicamentelor ţin pe de o parte de forma farmaceutică a medicamentului în sine, iar pe de altă parte de alţi factori cum ar fi alimentele administrate concomitent. Acestea întârzie sau micşorează absorbţia, aşa cum sunt produsele lactate care formează chelaţi neabsorbabili cu tetraciclinele sau cu sărurile de fier. Uneori administrarea imediat după mese este favorabilă pentru medicamentele iritante gastric, cum ar fi aspirina sau alte antiinflamatorii – antireumatice.

În ceea ce priveşte forma farmaceutică, cel mai rapid şi mai complet se absorb soluţiile şi alte forme lichide (siropuri, poţiuni etc.). De aceea, uneori este recomandată dizolvarea comprimatelor în apă înainte de a fi administrate (ex. aspirina sau comprimatele efervescente). Există anumite capsule care eliberează lent substanţa activă, prelungindu-i absorbţia şi implicit durata de acţiune. Ele se numesc „preparate retard" sau cu eliberare prelungită.

Unele medicamente se aplică pe **mucoasa bucală** pentru efect local antiseptic, antibiotic, antiinflamator, sub formă de comprimate pentru supt, soluţii, aerosoli buco-faringieni. Pe **cale sublinguală** se pot administra medicamente pentru a se obţine un efect sistemic rapid şi intens. Un exemplu binecunoscut este nitroglicerina care se administrează sub formă de comprimate sublinguale sau aerosoli bucali în crizele de angină pectorală.

Administrarea **injectabilă** se poate face pe diverse căi: intramuscular, intravenos, uneori intraarterial, intrarahidian, în seroase şi articulaţii. Este calea de administrare care se alege în situaţii de urgenţă, în special injectarea intravenoasă, care este utilizată în cazul pacienţilor necooperanţi, intraoperator sau pentru medicamentele care nu sunt eficace pe cale orală. Deoarece prezintă un risc potenţial mai mare decât pentru alte căi de administrare, injectarea unei anumite substanţe trebuie făcută cu grijă şi discernământ, în general sub supraveghere medicală, mai ales în cazul unor medicamente cu risc mare, cum ar fi adrenalina, efedrina, aminofilina, digoxina. Injectarea acestora se face intravenos sub formă diluată, foarte lent, în decurs de 10 - 20 minute. În orice caz, nici o substanţă nu se introduce pe cale intravenoasă în mai puţin de 1 minut, timp necesar dizolvării medicamentului în volumul sanguin. De asemenea, nu se injectează intravenos decât soluţiile apoase, nu şi suspensiile sau soluţiile uleioase, deoarece există riscul apariţiei unei embolii. Suspensiile şi soluţiile uleioase sunt forme farmaceutice care după injectarea intramusculară realizează un depozit la locul injectării, din care substanţa activă trece treptat în sânge, realizând o concentraţie plasmatică constantă pe o perioadă mai lungă de timp. Un exemplu în acest sens îl constituie Moldaminul. Dacă anumite soluţii sunt iritante, ele se injectează intramuscular profund, diluate în ser fiziologic sau alţi diluanţi specifici.

Administrarea prin inhalaţie se aplică medicamentelor sub formă de aerosoli, gaze sau vapori şi poate urmări efecte locale sau sistemice. Se utilizează pentru acţiuni generale în anesteziologie precum şi pentru acţiuni locale în afecţiuni nazale, buco-faringiene sau respiratorii (aerosolii presurizaţi dozaţi folosiţi în tratamentul astmului bronşic).

Aplicarea locală se poate face pe mucoase, în general pentru efecte locale şi mai rar sistemice - unii hormoni aplicaţi pe mucoasa nazală, supozitoarele administrate intrarectal pentru efect antiinflamator sistemic sau ovulele vaginale conţinând hormoni cu efect general.

Mult mai des se utilizează administrarea direct pe mucoase (nazală, bucală, rectală, vaginală) pentru acţiuni locale, de tip antiseptic, antimicrobian, antimicotic, antiinflamator, anestezic etc.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
BIBLIOTECA nr.1 PRECLINIC
Nr de inventar: 42966
Cotă: III 6039

Tot pentru efecte locale se aplică pe piele diferite substanţe active înglobate în unguente, creme, paste, mixturi, soluţii, suspensii, emulsii, loţiuni, spray-uri, pudre, folosite în diferite afecţiuni dermatologice. Chiar şi utilizarea acestora trebuie făcută cu discernământ şi la indicaţia medicului, deoarece pot apărea efecte nedorite, legate mai ales de absorbţia sistemică a unor substanţe active din creme, unguente (ex.: preparatele cu glucocorticoizi topici sau cu hormoni). În plus, aplicarea cremelor pe leziuni cutanate creşte riscul absorbţiei substanţei active, cu reacţii adverse sistemice posibile.

După absorbţia în sânge, medicamentele se pot distribui în lichidul extracelular, interstiţial şi unele pătrund şi intracelular. **Distribuţia** este esenţială, deoarece astfel medicamentul ajunge la organul sau ţesutul ţintă, unde îşi va realiza acţiunea. Sunt anumiţi factori care influenţează distribuţia tisulară a substanţelor active, cum ar fi liposolubilitatea (permite traversarea membranelor biologice), perfuzia cu sânge a diferitelor ţesuturi (cu cât este mai mare cu atât medicamentul va ajunge în concentraţie mai mare la acel nivel) sau legarea moleculelor de medicament de proteinele plasmatice. În general, medicamentele circulă în sânge legate de proteinele plasmatice, în majoritate albumine, dar şi de globuline. Lezarea este reversibilă, adică moleculele medicamentoase se desfac rapid de pe proteine. Doar forma liberă este activă şi poate pătrunde prin membrane, în ţesuturi, pentru a-şi realiza acţiunea şi, de asemenea, se poate excreta renal.

Pentru o anumită substanţă medicamentoasă este important de ştiut dacă aceasta se distribuie în creier, adică dacă traversează bariera hematoencefalică, pentru că doar în acest mod are acţiune pe sistemul nervos central.

De asemenea, trecerea unei anumite substanţe de la mamă la embrion sau făt este condiţionată de traversarea barierei fetoplacentare, informaţie importantă pentru alegerea medicamentelor care se pot administra în timpul sarcinii (vezi capitolul I.4).

Sunt medicamente care se depozitează în anumite ţesuturi şi organe, cum ar fi ţesutul adipos (grăsimea) pentru substanţele intens liposolubile sau oasele pentru tetracicline. Pot apărea astfel reacţii adverse locale sau poate creşte timpul cât ele persistă în organism, cu consecinţe nedorite.

Eliminarea medicamentelor din organism se face, în majoritatea cazurilor, prin metabolizare hepatică şi/sau excreţie renală.

Procesul de metabolizare a medicamentelor se desfăşoară, în principal, în ficat. Sunt interesate mai ales substanţele liposolubile, care

pot pătrunde în hepatocit şi care, în urma proceselor metabolizante se transformă în molecule mai polare, adică neliposolubile, care astfel se pot elimina renal. Prin metabolizare se realizează, de cele mai multe ori, bioinactivarea sau transformarea substanţelor active în substanţe inactive biologic. Sunt situaţii, mai rare însă, în care unele medicamente sunt inactive ca atare, ele necesitând activarea la nivel hepatic. Un exemplu este prednisonul, un derivat glucocorticoid care, fiind inactiv ca atare, necesită activare în ficat. Nu se poate administra local, pe tegumente sau mucoase, sau intraarticular, pentru efecte antiinflamatorii locale, deoarece este inactiv ca atare.

Principalele enzime care participă la metabolizarea medicamentelor aparţin complexului citocromului P450. Activitatea acestor enzime poate fi modificată, în sens stimulator sau inhibitor, de anumite medicamente. Se descrie fenomenul de **inducţie enzimatică**, adică de stimulare a activităţii cu creşterea acţiunii metabolizante a acestor enzime. Multe medicamente au efect inductor enzimatic, dintre care sunt de menţionat barbituricele (fenobarbitalul etc.), unele antiepileptice (fenitoina, carbamazepina), rifampicina, spironolactona. Asocierea substanţelor inductoare enzimatice cu alte medicamente le stimulează acestora din urmă metabolizarea, le scade nivelul plasmatic şi deci eficacitatea. Un exemplu în acest sens ar fi asocierea rifampicinei, utilizată ca antituberculos şi nu numai, cu anticoncepţionalele orale. Va rezulta, după mai multe zile de tratament combinat, o favorizare a metabolizării estrogenului din asociaţia estro-progestativă, cu risc de apariţie a unei sarcini nedorite.

În sens contrar, se produce fenomenul de **inhibiţie enzimatică**, adică de inhibare a activităţii metabolizante enzimatice. Folosirea unui inhibitor enzimatic va determina creşterea nivelurilor plasmatice ale medicamentelor asociate, cu risc crescut de reacţii toxice, prin supradozare. Dintre medicamentele inhibitoare enzimatice sunt de menţionat cimetidina, ranitidina, omeprazolul, metronidazolul, ketoconazolul, fluconazolul, itraconazolul, eritromicina, claritromicina etc.

Având în vedere că sediul principal de metabolizare al medicamentelor este ficatul, dacă acesta devine insuficient pot apărea deficienţe în metabolizarea medicamentelor cu risc toxic. De aceea, la bolnavii cu afecţiuni hepatice (hepatită cronică, ciroză etc.) se reduce dozajul sau chiar se evită medicamentele care se epurează prin metabolizare hepatică.

Excreţia urinară este o cale esenţială de eliminare a moleculelor hidrosolubile rezultate fie din procesul de metabolizare hepatică, fie existente ca atare în sânge. Filtrează glomerular medicamentele care au molecule de dimensiuni mici precum şi cele care nu sunt legate de pro-

teinele plasmatice. Deoarece au molecule hidrosolubile, medicamentele deja filtrate, deci prezente în tubii contorţi, nu vor suferi procese de reabsorbţie tubulară, ajungând să se elimine aproape toată cantitatea care a filtrat glomenular. Unele medicamente se excretă prin fenomene de secreţie tubulară, procese care implică mecanisme transportoare specifice.

Pentru medicamentele a căror modalitate principală de epurare o constituie excreţia renală, este esenţială prezenţa unei funcţii renale, adică a unei filtrări glomerulare normale. Exemple semnificative ar fi aminoglicozidele (gentamicina, amikacina etc.) care sunt indicate în diverse infecţii renale deoarece se elimină în totalitate şi sub formă activă pe cale urinară. În aceste situaţii, orice grad de insuficienţă renală va determina o reducere corespunzătoare a dozajului acestor medicamente pentru a nu apărea reacţii toxice, prin supradozare.

Excreţia renală poate fi şi ea supusă unor interacţiuni semnificative între moleculele care filtrează glomerular în proporţie mare, în acelaşi timp. Modificarea pH-ului urinar se foloseşte în caz de intoxicaţii medicamentoase ca o metodă de stimulare a eliminării toxicului din organism. Astfel, în intoxicaţia cu acizi, cum ar fi acidul acetilsalicilic (aspirina) se alcalinizează urina. Va creşte proporţia formei ionizate de salicilaţi, care nu se mai reabsoarbe tubular, ci se va excreta în proporţie mai mare. Din contră, în intoxicaţia cu baze, cum ar fi amfetamina (un psiho-stimulent) sau imipramina (un antidepresiv) se acidifică urina, tot pentru a creşte excreţia urinară a toxicului.

În afară de excreţia urinară şi metabolizarea hepatică, există şi alte **căi minore de eliminare** a medicamentelor, cum ar fi saliva, laptele matern, respiraţia, fanerele (păr, unghii). Aceste căi de eliminare sunt importante terapeutic (eliminarea prin unghii a antimicoticelor le face utile în tratarea sistemică a ciupercilor unghiilor) sau toxicologic (eliminarea prin laptele matern poate avea consecinţe nedorite la sugar).

I.2. Farmacodinamie generală

Farmacodinamia este acea parte a farmacologiei care studiază efectele şi mecanismele de acţiune ale medicamentelor la nivelul sistemelor biologice.

Orice substanţă activă, în speţă un medicament, produce într-un sistem biologic o acţiune sau un efect prin interacţiunea specifică sau nespecifică cu o celulă, ţesut sau organ.

Studiul farmacodinamiei unui anumit medicament se face plecând de la rezultatul acţiunii sale la nivel molecular şi celular, dar efectele medicamentului asupra organismului ca un întreg se datorează nu numai acţiunii sale moleculare, ci şi modificării controlului funcţional (nervos, umoral sau hormonal) al structurii receptoare, respectiv efectoare.

Efectul unei substanţe asupra unui sistem biologic este dependent de doză (fig. I.2.1). Se poate astfel stabili o **relaţie doză-efect** în care efectul este cu atât mai intens cu cât doza este mai mare, până când se obţine un efect maxim. Acesta reprezintă de fapt intensitatea de acţiune a unui medicament. Dacă se reprezintă semilogaritmic relaţia doză-efect se va obţine o curbă sigmoidă (fig. I.2.2) în care se poate figura **intensitatea de acţiune** a unui medicament prin proiecţia pe ordonată a înălţimii curbei.

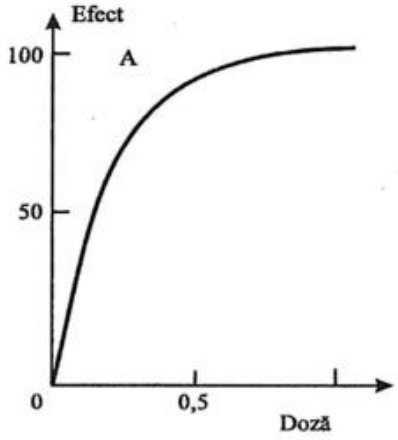

Fig. I.2.1. Curba doză - efect al unei substanţe medicamentoase.

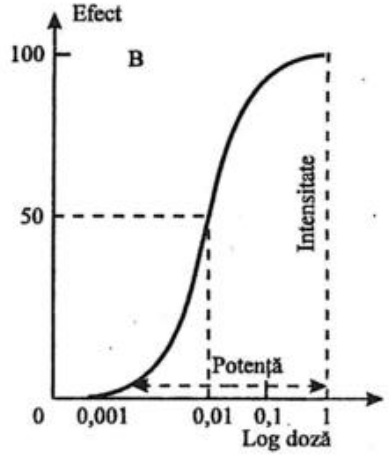

Fig. I.2.2. Curba sigmoidă log (doză-efect) al unei substanţe medicamentoase.

Tot pe această curbă se poate obţine **valoarea DE_{50}**, care reprezintă doza ce produce jumătate (50%) din efectul maxim al substanţei respective.

Un alt parametru care se descrie pentru un medicament este **potenţa**, care reprezintă de fapt domeniul dozelor sale eficace, fiind figurată prin proiecţia curbei pe abscisă. Potenţa unui medicament este cu atât mai mare cu cât sunt necesare doze mai mici pentru a obţine un

anumit efect. Cu alte cuvinte, medicamentele potente vor putea atinge o intensitate maximă de acţiune la doze mai mici decât altele. În general, există medicamente care au aceeaşi intensitate de acţiune (curbele lor sigmoide doză-efect ating aceleaşi valori maxime), dar au potenţe diferite (sunt active în doze diferite). Aceste medicamente se deosebesc de fapt prin afinitatea lor pentru **receptorii farmacologici**. Aceştia sunt molecule endogene (macromolecule proteice) care leagă în mod specific anumite substanţe active cu care formează complexe. Formarea acestor complexe este posibilă datorită existenţei pe suprafaţa macromoleculei receptoare a unui situs receptor pe care se poate lega stereospecific molecula endogenă sau exogenă. Capacitatea unui medicament de a se lega specific de un receptor reprezintă afinitate şi este esenţială pentru formarea complexului medicament-receptor. Legăturile sunt în majoritatea cazurilor labile, ceea ce permite medicamentului să se lege şi să se desfacă de pe receptori foarte repede. Substanţele care se fixează pe receptori se comportă diferit. Unele se cuplează cu receptorii, adică au **afinitate** pentru aceştia şi îi activează, producând un efect farmacologic. Această activare semnifică existenţa unei **activităţi intrinseci.** Substanţele care au afinitate şi activitate intrinsecă se numesc **agoniste** ale receptorilor farmacologici. Alte substanţe se fixează pe receptori, deci au afinitate, dar nu îi acţionează, adică nu au activitate intrinsecă. Acestea sunt **antagoniste** sau **blocante**. Dacă două substanţe au afinitate pentru aceeaşi populaţie de receptori, ele intră în competiţie între ele pentru sediul de legare de pe macromolecula receptoare. În această competiţie „învinge" substanţa a cărei concentraţie şi respectiv afinitate pentru receptorul respectiv este mai mare. Astfel se poate antagoniza acţiunea unui medicament sau bloca un eventual efect toxic.

Există şi o altă categorie de substanţe agoniste, şi anume **agoniştii parţiali**, care la doze mici au efect agonist, iar la doze mari efect antagonist.

Comparativ cu agoniştii deplini, agoniştii parţiali produc un efect de o intensitate mai mică, datorită unei activităţi intrinseci mai mici. În prezenţa agonistului deplin, agonistul parţial poate avea un efect antagonist.

Receptorii farmacologici sunt macromolecule proteice cu structuri morfofuncţionale diverse, fiind localizaţi fie în membrana celulară – receptori membranari, fie intracelular – în citoplasmă şi respectiv în nucleu. În general, macromoleculele receptoare sunt de 4 tipuri structurale: **receptori - canale ionice, receptori enzimatici, receptori cuplaţi cu proteinele G (receptori în serpentină)** şi **receptori nucleari.**

Receptorii canale ionice sunt structuri transmembranare de tip polipeptidic care străbat structura lipidică a membranei de 4 sau 5 ori şi includ sau mărginesc un canal ionic (de sodiu, potasiu, calciu, clor etc.). Exemple de astfel de receptori sunt: receptorul colinergic nicotinic pentru acetilcolină, care este un canal pentru sodiu, sau receptorul GABA care include un canal pentru clor. Acţionarea situsurilor de legare ale canalului determină în general deschiderea acestuia, cu depolarizare şi excitaţie prin pătrunderea ionilor respectivi. Uneori poate apărea chiar hiperpolarizare şi inhibiţie (cum se întâmplă pentru canalele de clor sau de potasiu) sau chiar închiderea canalului, cu blocarea transmisiei impulsului. Perioada de latenţă de la fixarea agonistului pe un canal ionic până la răspunsul celular este foarte scurt (de ordinul milisecundelor), de aceea medicamentele care acţionează pe astfel de receptori au efect rapid.

Receptorii enzimatici sunt polipeptide constituite dintr-un situs receptor extracelular şi dintr-o porţiune intracelulară – citoplasmatică, cu funcţie enzimatică. Fixarea agonistului, în general o moleculă hormonală, pe situsul receptor extracelular determină modificări sterice în conformaţia receptorului, cu activarea proprietăţilor enzimatice ale porţiunii intracelulare şi declanşarea de efecte metabolice şi funcţionale. Astfel de receptori enzimatici sunt descrişi pentru insulină, EGF (factorul de creştere a epidermului), PDGF (factorul de creştere derivat din plachete) etc.

Receptorii cuplaţi cu proteinele G aparţin familiei „receptorilor în serpentină" şi sunt denumiţi astfel deoarece lanţul polipeptidic al receptorului traversează membrana celulară şi formează 7 segmente transmembranare. Situsul de legare al medicamentului se află de obicei pe porţiunea extracelulară în zona segmentului III transmembranar, iar pe ansa a 3-a intracelulară interacţionează cu proteinele G. Prin activarea situsului receptor extracelular se produc modificări conformaţionale cu activarea proteinelor G, a căror funcţie este dependentă de GTP. Activarea acestor proteine declanşează o amplificare a efectului generat de stimularea receptorului, ea acţionând prin modificarea activităţii unui element efector, care poate fi o enzimă sau un canal ionic. Există mai multe tipuri de proteine G, în funcţie de enzimele a căror funcţie o influenţează. Proteinele Gs şi Gi modifică funcţia adenilatciclazei (Gs o stimulează, iar Gi o inhibă). Gq stimulează activitatea fosfolipazei C. Aceste enzime, la rândul lor, acţionează asupra unor metaboliţi cu funcţii importante la nivel celular şi anume sistemul adenozinmonofosfatului ciclic (AMPc) şi respectiv al inozitoltrifosfatului (IP_3), care funcţionează ca adevăraţi **mesageri secunzi**, deoarece mesagerii prim sunt de fapt moleculele de medicament care acţionează pe receptori.

Adenilatciclaza este o enzimă intracelulară care catalizează transformarea **adenozintrifosfatului** (ATP) în **adenozinmonofosfat ciclic (AMPc)**, care ulterior este metabolizat în adenozinmonofosfat (AMP) de către fosfodiesterază. AMPc este un mesager secund care activează unele proteinkinaze intracelulare care, la rândul lor, declanşează procese de fosforilare cu apariţia unui răspuns celular specific (fig. I.2.3).

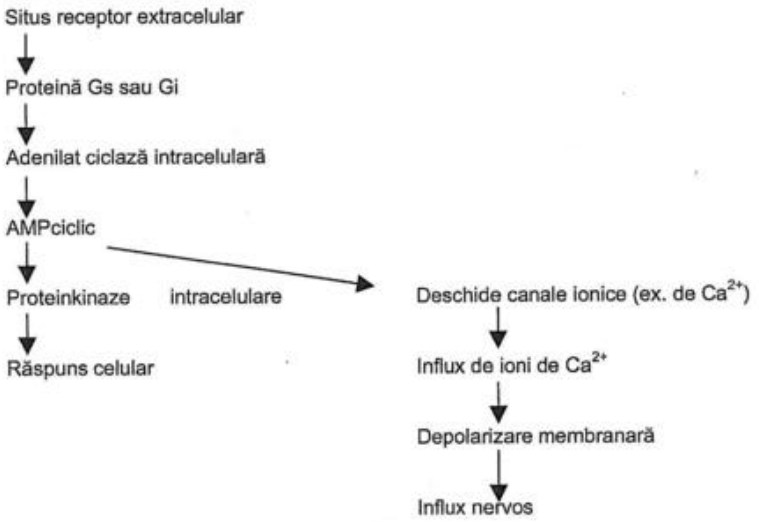

Fig. I.2.3. Secvenţa răspunsurilor la activarea receptorilor cuplaţi cu proteine G ce folosesc ca mesager secund AMP-ul ciclic.

Fosfolipaza C este o enzimă membranară care hidrolizează **fosfatidil-inozitol-difosfatul** (PIP_2) în **inozitoltrifosfat (IP_3)** şi **diacilglicerol (DAG),** care reprezintă un alt sistem mesager secund. IP_3 eliberează calciul din depozitele intracelulare, cu activarea consecutivă a calmodulinei şi ulterior a unor proteinkinaze, cu apariţia unui răspuns celular specific (fig. I.2.4).

Latenţa de acţiune a medicamentului ca şi a substanţelor endogene care acţionează prin intermediul receptorilor cuplaţi cu proteinele G este mai lungă (de ordinul secundelor) datorită etapelor de activare în cascadă a multiplelor enzime şi ioni implicaţi în declanşarea răspunsului celular.

Dintre receptorii cuplaţi cu proteinele G sunt de menţionat receptorii adrenergici, muscarinici, serotoninergici, histaminergici etc.

A patra categorie de receptori aparţine familiei **receptorilor nucleari** care au de fapt o componentă citoplasmatică efectoare pe care se află situsul receptor pentru medicamente sau hormoni endogeni (hormoni steroidieni, tiroidieni etc.). Complexul agonist-receptor este transportat activ în nucleu, unde interacţionează cu ADN-ul, influenţând sinteza de ARN mesager (în sens pozitiv sau negativ), cu modificarea sintezei unor proteine enzimatice şi declanşarea unui efect farmacologic. Datorită complexităţii fenomenelor implicate, latenţa efectului medicamentelor care acţionează prin intermediul receptorilor nucleari este foarte mare, de ordinul a minim 2 ore.

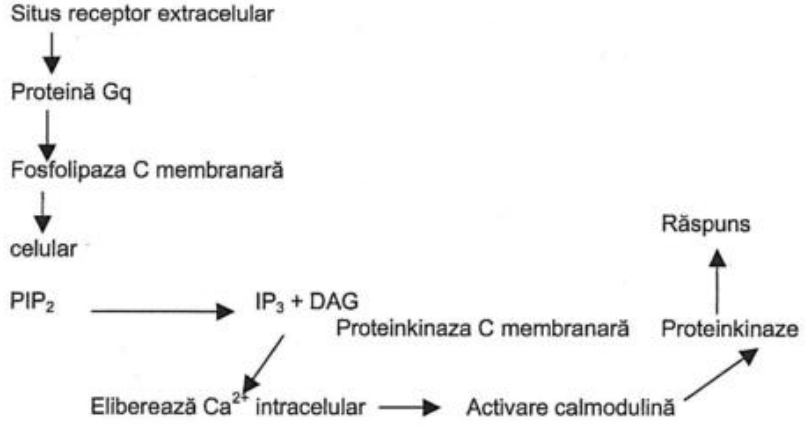

Fig. I.2.4. Secvenţa răspunsurilor la activarea receptorilor cuplaţi cu proteine G ce folosesc ca mesageri secunzi inozitoltrifosfatul (IP_3) şi diacilglicerolul (DAG); PIP_2 – fosfatidil-inozitol-difosfat.

În acelaşi timp, durata efectului lor este în general mare, chiar şi după eliminarea medicamentului din plasmă, datorită continuării acţiunii proteinelor enzimatice sintetizate sub influenţa respectivei substanţe active.

În general, acţionarea receptorilor de către medicamente declanşează o succesiune de evenimente cu rol amplificator, fapt ce determină în final un răspuns celular corespunzător. Acţionarea receptorilor mai multor celule dintr-un organ determină un răspuns global al organului respectiv, care la rândul său se integrează în sistemul biologic realizat de organism în întregime, deci se poate înregistra un răspuns al organismului la medicamentul respectiv.

Intensitatea efectului unei substanţe medicamentoase asupra unui organ depinde de densitatea receptorilor săi în organul respectiv. Cu cât receptorii unei substanţe se află în mai multe organe cu atât efectele acesteia sunt mai multe şi mai nespecifice. Medicamentele pot prezenta un efect favorabil asupra unui organ bolnav, dar în acelaşi timp pot avea efecte nedorite asupra altor organe sănătoase, de unde posibilitatea apariţiei unor reacţii adverse.

În ansamblu, indivizii reacţionează diferit la acţiunea aceluiaşi medicament datorită diferenţelor existente, atât în plan fiziologic cât şi patologic, între oameni. Dintre factorii fiziologici care influenţează efectele farmacologice sunt de menţionat greutatea şi suprafaţa corporală, vârsta, sarcina şi lactaţia. Stările patologice proprii fiecărui organism pot influenţa efectul medicamentelor. Spre exemplu, în insuficienţa renală sau hepatică avansată este redusă epurarea medicamentului, fiind favorizată toxicitatea acestuia. Influenţele de ordin psihic pot şi ele să aibă o importanţă în terapia umană. Nu este de neglijat *efectul placebo*, care se poate datora sugestiei sau autosugestiei şi care survine independent sau puţin dependent de efectele farmacologice ale respectivului medicament. Acest efect placebo este avantajos în terapie şi trebuie cultivat de către medic şi asistent, pentru că poate întări efectul propriu al medicamentului.

Un alt factor care poate influenţa reacţia organismului la un medicament ţine de existenţa unei expuneri anterioare la substanţa respectivă. Tratamentul îndelungat cu anumite substanţe, cum ar fi analgezicele, sedativele şi hipnoticele, laxativele etc., poate induce o stare de adaptare la efectele sale, cu reducerea în timp a efectului acesteia şi apariţia fenomenului de toleranţă. Aceasta face necesară creşterea ulterioară a dozajului medicamentului respectiv, pentru a se obţine efectul dorit.

În practica clinică, de cele mai multe ori, bolnavii primesc un număr relativ mare de medicamente, care prezintă un risc crescut de a produce diferite reacţii adverse, atât proprii fiecărui medicament în parte, cât şi datorat asocierii acestora. Se produc aşa-numitele interacţiuni medicamentoase care pot avea, de cele mai multe ori, efecte nedorite asupra organismului bolnav. Din aceste considerente este necesară o cunoaştere a modului în care medicamentele administrate concomitent unui bolnav pot interacţiona între ele, pentru a evita asocierile nedorite şi a modifica, la nevoie, dozajul uneia sau alteia din substanţele administrate.

I.3. Farmacotoxicologie generală

Farmacotoxicologia este acea parte a farmacologiei care studiază în ansamblu efectele adverse pe care le pot avea medicamentele asupra organismului uman. **Reacţiile adverse** se definesc ca fenomene nocive pentru sănătate, care apar la dozele de medicament folosite în mod uzual în scop profilactic, curativ sau pentru diagnostic. Ele trebuie deosebite pe de o parte de efectele nedorite de ordin farmacodinamic, care nu sunt dăunătoare sănătăţii (ex.: uscăciunea gurii sau constipaţia produse de atropină). Pe de altă parte, se descriu fenomene de intoxicaţie acută, care apar la utilizarea unui medicament în doze mari, ce depăşesc cu mult pe cele utilizate în terapeutică.

Frecvenţa reacţiilor adverse este diferită în funcţie de medicament, dar şi de organismul tratat, în speţă de caracteristicile sale fiziologice (legate de vârstă, sex, graviditate etc.) sau patologice (boli asociate, insuficienţa organelor de epurare etc.). Reacţiile adverse la un anumit medicament pot fi considerate frecvente dacă apar în peste 10% din cazuri , ocazionale – între 1 şi 10%, rare – în mai puţin de 1% din cazuri, foarte rare – în sub 0,1% din cazuri şi necuantificabile (cazuri izolate).

Majoritatea reacţiilor adverse la medicamente sunt puţin importante şi în general reversibile la oprirea administrării substanţelor medicamentoase. Altele pot fi însă reacţii grave, chiar cu consecinţe fatale asupra organismului uman. Datorită utilizării unui număr din ce în ce mai mare de medicamente şi implicit a posibilităţii de apariţie a variate reacţii adverse, se poate pune problema unei adevărate patologii generate de medicamente, numită **patologie iatrogenă**.

Când frecvenţa reacţiilor adverse este relativ mare, acestea sunt în general depistate înaintea introducerii medicamentelor în terapeutică. În schimb, cele cu o frecvenţă foarte mică se decelează de obicei în primii ani de utilizare clinică a substanţei respective. Pentru identificarea acestui tip de reacţii apărute după comercializarea medicamentelor este necesar să fie operaţional un sistem de supraveghere continuă a acestora, sistem numit **farmacovigilenţă**. În acest sens, fiecare cadru medical (medic, asistentă) are obligaţia de a semnala orice reacţie adversă constatată în practica sa clinică şi care ar putea avea o legătură cu administrarea unei anumite substanţe medicamentoase.

În funcţie de mecanismele de producere, reacţiile adverse pot fi de tip **toxic,** de tip **idiosincrazic** şi de **tip alergic.** La acestea se adaugă **dependenţa**, care poate fi considerată un caz particular de reacţie toxică.

Reacţiile adverse de tip toxic sunt dependente de doză, deci sunt cu atât mai frecvente şi mai grave cu cât dozele sunt mai mari. Gravitatea lor variază de la simple tulburări funcţionale, la leziuni ale unor aparate şi sisteme şi în cazurile cele mai severe pot determina moartea individului. Parametrul care măsoară toxicitatea acută a unei substanţe este doza letală 50 (DL50) care reprezintă doza ce omoară jumătate din animalele de laborator. Un alt parametru important, care măsoară eficacitatea unui medicament, este doza eficace 50 (DE50), iar raportul dintre DL50 şi DE50 se numeşte **indice terapeutic (IT).** Acesta este foarte important pentru aprecierea toxicităţii şi implicit a siguranţei în utilizare a unei anumite substanţe. Conform normelor internaţionale, IT trebuie să fie de minim 10, adică doza letală trebuie să fie de cel puţin 10 ori mai mare decât doza eficace. În practica clinică se folosesc totuşi medicamente cu IT mai mic decât 10 (digitalicele, anticanceroasele) deoarece beneficiul realizat de acestea în unele boli grave depăşeşte riscul asumat. În principiu, o substanţă este cu atât mai sigură cu cât indicele său terapeutic este mai mare, deci cu cât doza toxică este mai îndepărtată de doza terapeutică, în sensul că mici creşteri ale acesteia din urmă nu provoacă efecte toxice.

Uneori reacţii toxice pot să apară la doze uzuale, apropiate de cele terapeutice. Acestea sunt influenţate de factori dependenţi de bolnav (reactivitate biologică particulară, cu o sensibilitate crescută la medicamentul respectiv, insuficienţa organelor de epurare – ficat, rinichi – care afectează procesul de inactivare metabolică şi/sau de eliminare a medicamentelor sau anumite stări patologice de organ sau afecţiuni metabolice ale bolnavului respectiv). Dintre factorii favorizanţi ai toxicităţii unei anumite substanţe medicamentoase sunt de menţionat:

- indicele terapeutic mic (digitalice, anticanceroase);
- biodisponibilitatea variabilă a substanţei active din anumite forme farmaceutice;
- folosirea unor căi de administrare cu risc toxic mare (ex. Injecţiile intravenoase cu aminofilină, adrenalină);
- schemele de administrare inadecvate, care pot favoriza creşterea nivelului plasmatic al medicamentului, cu risc potenţial de acumulare (digitalicele, amiodarona);
- interacţiunile medicamentoase semnificative clinic.

Tratamentul unei reacţii de tip toxic se suprapune practic cu cel al intoxicaţiei cu substanţa respectivă. În primul rând, se opreşte administrarea medicamentului şi se încearcă îndepărtarea acestuia din organism, în funcţie de calea pe care a fost administrat. Astfel, dacă s-a dat pe cale orală cu maxim 8 ore înainte, se pot provoca vărsături sau se fac

spălături gastrice, nu însă şi pentru substanţele caustice, care pot afecta toxic esofagul. Se poate da şi cărbune medicinal pentru adsorbţia medicamentului la nivelul tubului digestiv. Pentru eliminarea mai rapidă a substanţei active sunt utile purgativele (eliminare digestivă) sau diureticele (excreţie renală). Pentru grăbirea excreţiei se poate modifica pH-ul urinar (în cazul medicamentelor acide – barbiturice – se alcalinizează urina, iar în cazul celor bazice – amfetamina, amitriptilina – se acidifică urina) pentru a creşte polaritatea moleculelor în urină, cu scăderea reabsorbţiei lor tubulare şi grăbirea eliminării urinare. Pentru medicamentele care se leagă în proporţie mică de proteinele plasmatice se poate apela la dializa extrarenală. Uneori există anticorpi specifici care pot fixa medicamentul (ex. pentru digoxină). Pentru anumite substanţe există antidoturi, care acţionează invers decât toxicul, prin mecanism antagonist competitiv, cu deplasarea acestuia de pe receptori (ex. – în intoxicaţia cu morfină sau heroină se administrează naloxonă sau nalorfină).

În funcţie de gravitatea intoxicaţiei, foarte importante sunt măsurile de susţinere a funcţiilor vitale (respiraţie artificială, bronhoaspiraţie, menţinerea tensiunii arteriale) şi tratamentul manifestărilor intoxicaţiei respective (convulsii, febră, stări de agitaţie etc.).

În general, reacţiile adverse de tip toxic sunt mai puţin grave decât intoxicaţiile propriu-zise, fenomenele clinice fiind de obicei reversibile la oprirea medicamentului respectiv şi la măsuri simple de tratare a simptomelor apărute.

Unele tipuri particulare de reacţii adverse de tip toxic sunt **efectele adverse dismorfogene şi teratogene, precum şi efectele mutagene şi cancerigene**.

Efectele dismorfogene constau în apariţia defectelor morfologice la produsul de concepţie, în cazul administrării unui anumit medicament la femeia însărcinată. Când defectul este major şi apar anomalii anatomice majore, cu caracter de monstruozitate chiar, se numeşte **teratogen**. Informaţii mai multe despre acest tip de efecte adverse se găsesc în capitolul I.4.

Efectele mutagene constau în producerea de către un medicament a unor mutaţii genetice cu afectarea fenotipului chiar după mai multe generaţii. Dintre medicamentele cu efect mutagen cert sunt de menţionat citostaticele anticanceroase şi imunodepresivele. Reglementările actuale nu permit introducerea în terapeutica umană a medicamentelor cu risc mutagen, cu excepţia celor indispensabile (ex. Citostaticele la bolnavii neoplazici).

Efectele adverse cancerigene constau în producerea unor cancere sub efectul medicamentelor respective. În mod normal, medicamentele dovedite cancerigene în studiile pe animale de laborator nu sunt permise în terapia umană. Excepţie de la această regulă fac substanţele anticanceroase care, pe lângă avantajul de a trata neoplazia aflată în curs, pot induce un nou cancer bolnavului respectiv.

Reacţiile adverse idiosincrazice sunt independente de doză. Ele apar după administrarea substanţei în doze uzuale la persoane cu o sensibilitate crescută, determinată genetic, la substanţa respectivă.

Ele pot apărea datorită unui deficit genetic al enzimei care intervine în metabolismul medicamentului, caz în care se manifestă clinic ca şi o intoxicaţie la substanţa respectivă (ex. apneea toxică la suxametoniu, datorată deficitului de pseudocolinesterază). Alt tip de reacţii idiosincrazice este datorat unei reactivităţi tisulare neobişnuite, cu existenţa unor defecte enzimatice, fapt ce determină apariţia unor reacţii adverse diferite complet de efectele normale ale medicamentului. Un exemplu este deficitul genetic de glucozo-6-fosfat dehidrogenază din hematii, cu declanşarea hemolizei la doze uzuale de chinină, chinidină, acid nalidixic, fenacetină, unele sulfamide, sulfone, primachină.

Reacţiile adverse alergice sunt efecte nocive ale medicamentelor care apar prin mecanism imun. Sunt independente de doză, deoarece pot apărea chiar la doze foarte mici de medicament. Condiţia este ca persoana să fie în prealabil sensibilizată la medicamentul respectiv, adică să fi intrat în contact cu acesta în urmă cu minim 7 zile. Aceste reacţii implică de cele mai multe ori formarea unor complexe antigen-anticorp. Medicamentul ca atare, sau un metabolit al acestuia, funcţionează de obicei ca o haptenă care se fixează de proteinele organismului, cărora le modifică structura şi ele nu mai sunt recunoscute de sistemul imun, devenind antigene. Acestea declanşează sinteza de anticorpi specifici - aşa-numita sensibilizare - care se dezvoltă după o latenţă de 7-14 zile. Dintre căile de administrare ale unui medicament, cea mai sensibilizantă este cea locală (cutaneo-mucoasă), deşi reacţiile alergice cele mai grave apar după administrarea injectabilă, în special intravenoasă sau intramusculară. Alergia se menţine pe perioade lungi de timp, uneori chiar toată viaţa individului. Alergia este încrucişată pe grupe chimice de medicamente, deoarece o persoană alergică la o anumită substanţă medicamentoasă este de obicei alergică şi la alţi compuşi înrudiţi structural (ex. clasa penicilinelor sau a sulfamidelor). Există 4 tipuri de reacţii alergice (clasificarea Coombs şi Gell, 1964) care diferă prin mecanismele imunologice de producere şi prin manifestările lor clinice.

Reacţiile alergice de tip I – anafilactice – sunt reacţii rapide care apar după cuplarea antigenului (medicamentul) cu anticorpii (imunoglobulinele E - reaginele) de pe suprafaţa mastocitelor şi a bazofilelor. Consecutiv, se eliberează autacoizi cum ar fi histamină, leucotriene, prostaglandine, care determină vasodilataţie cu hipotensiune arterială, permeabilizare capilară, edeme, bronhospasm. Clinic, manifestările variază de la simple leziuni urticariene, angioedeme, crize de bronhospasm, rinite, până la reacţia cea mai severă reprezentată de şocul anafilactic. Acesta este foarte grav datorită potenţialului său letal prin edemul glotic (bronhospasm) şi prin colaps, cu prăbuşirea tensiunii arteriale. Tratamentul şocului anafilactic este expus pe larg în capitolul VI.4.

Reacţiile alergice de tip II – citotoxic – se produc prin formarea de anticorpi (tip IgG şi IgM) împotriva celulelor pe suprafaţa cărora s-au fixat medicamente cuplate cu proteine. Exemple sunt anemiile hemolitice autoimune la alfametildopa, chinidină, chinină, sulfamide, leucopeniile autoimune la aminofenazonă sau la tioamide antitiroidiene sau sindromul lupus-like la hidralazină.

Reacţiile alergice de tip III – prin complexe imune – presupun formarea unor complexe imune circulante formate din antigen (medicamentul) şi anticorpi (IgG sau IgM) care se fixează în pereţii vaselor mici din diverse ţesuturi şi organe, cu activarea complementului şi generarea unor procese inflamatorii. Acestea determină manifestări clinice de tip vasculite diverse, glomerulonefrite, boala serului, urticariile, edemul Quincke, eritemul polimorf, sindromul Stevens-Johnson sau sindromul Lyell. Medicamente incriminate sunt penicilinele, sulfamidele, fenitoina, barbituricele etc.

Reacţiile alergice de tip IV – de tip întârziat, mediate celular - apar după sensibilizarea limfocitelor de tip T, care eliberează limfokine. Se produc manifestări cutanate de tip dermatită de contact. Contactul cutanat direct al unui organism sensibilizat anterior cu o substanţă chimică duce la formarea, după 24-48 de ore, la locul de contact, a unui eritem, cu edem sau veziculaţie. Substanţa chimică este de obicei o moleculă mică, ce se comportă ca o haptenă prin combinarea cu proteinele din piele. Se formează astfel un antigen ce va fi preluat de celulele purtătoare de antigen (celulele Langerhans din piele), cu declanşarea răspunsului imun de către limfocitele T. Diagnosticul reacţiei de hipersensibilitate întârziată se face prin 2 tipuri de metode: testele epicutane (prin aplicarea pe tegument de rondele de hârtie de filtru îmbibate cu substanţa chimică de cercetat şi citirea după 48 de ore) şi testele de transformare limfoblastică (TTL) care constau în punerea în

contact în cultură a limfocitelor bolnavului cu alergenul incriminat şi calcularea numărului de blaşti după 72 de ore.

Diagnosticul pozitiv al reacţiilor alergice la medicamente se stabileşte, în general, ca în cazul multor boli cunoscute, pe baza datelor obţinute din istoric, din examenul clinic şi din investigaţiile paraclinice. În cazul particular al reacţiilor alergice, datele obţinute din istoricul bolii (anamneza) sunt de o importanţă covârşitoare. Este necesar să se stabilească dacă o persoană a mai venit în contact cu medicamentul respectiv sau cu o substanţă înrudită chimic cu acesta şi dacă a prezentat sau nu fenomene alergice. Dacă se stabileşte cu certitudine (prin anamneză şi eventual prin teste paraclinice) că persoana este alergică la un anumit medicament, în general acesta va fi contraindicat pe viitor. Totuşi, dacă situaţia clinică impune terapia cu acel medicament (ex. penicilină, insulină), iar reacţia alergică este de tip I (anafilactic) se poate încerca o desensibilizare specifică, cu condiţia îndeplinirii unor criterii stricte. Cu toate că se pot obţine rezultate bune în urma desensibilizării, această metodă rămâne de excepţie, cu risc ridicat pentru pacient, atât pe parcursul efectuării desensibilizării, cât şi ca rezultate ulterioare.

Dacă rezultatul anamnezei este incert, adică nu se poate afirma cu siguranţă existenţa unei alergii la un anumit medicament, este bine ca administrarea acestuia să se facă după o prealabilă testare cutanată a sensibilităţii şi sub supraveghere strictă, cu intervenţie specifică la nevoie.

Un caz particular de reacţii adverse de tip toxic îl reprezintă **toxicomania şi dependenţa**. Aceasta este de fapt o stare de **intoxicaţie cronică**, care apare în special după consumul în doze mari şi pe durată lungă a unor medicamente care, de cele mai multe ori, au acţiuni de tip psihofarmacologic – euforizante, sedative, stimulante psihomotorii, halucinogene. Printre substanţele cu potenţial de a induce dependenţă sunt de menţionat: morfina, heroina şi alte opioide, amfetaminele, cocaina, cafeina, nicotina, alcoolul etilic, barbituricele, benzodiazepinele, lisergida (LSD), marijuana, haşişul.

Toxicomania şi dependenţa presupun, în forma lor completă, 4 tipuri de manifestări definitorii:

– **dependenţa psihică**, care este o stare psihică ce îl determină pe individ să consume în mod repetat un toxic pentru a obţine un anumit efect aşteptat de el;

– **dependenţa fizică** se manifestă de fapt prin apariţia, la oprirea bruscă a administrării unei substanţe medicamentoase, a **sindromului de abstinenţă** caracteristic. Acesta prezintă simptome ce corespund unor efecte inverse celor produse de medicamentele sau toxicele respective. Sindromul de abstinenţă este încrucişat pe grupe farmacodinamice de substanţe (ex. – de tip alcool– barbiturice sau de tip opioid). Sindromul de abstinenţă este mai grav în cazul substanţelor cu acţiune intensă şi de durată scurtă;

– **toleranţa** reprezintă diminuarea progresivă a efectului odată cu repetarea administrării şi impune necesitatea creşterii dozei pentru a obţine efectul scontat. Toleranţa interesează de obicei atât efectele psihofarmacologice aşteptate, cât şi efectele toxice, motiv pentru care toxicomanii pot suporta doze mari dintr-o substanţă medicamentoasă, doză care ar omorî o persoană obişnuită. Toleranţa poate fi atât de natură farmacocinetică (fenomene de autoinducţie enzimatică, cu stimularea procesului de metabolizare), cât şi farmacodinamică (scăderea reactivităţii receptorilor sau dezvoltarea unor procese adaptative de sens contrar efectului medicamentului respectiv);

– **psihotoxicitatea** constă în producerea de către drog a unor manifestări toxice de ordin psihofarmacologic (tulburări de comportament, stări euforice, de tip maniacal, halucinaţii etc.).

Tratamentul dependenţei este dificil şi urmăreşte în paralel atât aspectul medical, cât şi cel psihosocial.

I.4. Medicamentele la femeia însărcinată și efectele lor asupra produsului de concepție

Sarcina este o stare fiziologică în cursul căreia apar o serie de modificări în organismul mamei, cu consecinţe asupra farmacocineticii şi chiar farmacodinamicii medicamentelor administrate acesteia.

Majoritatea medicamentelor ingerate de femeile gravide străbat bariera placentară, putând avea efecte nocive asupra produsului de concepţie în diferitele sale faze de dezvoltare (embrion, făt sau nou-născut). În plus, acesta poate fi afectat indirect, prin efectele medicamentelor asupra dinamicii uterine.

Unele medicamente administrate în primele zile de gestaţie pot omorî produsul de concepţie (efect embriotoxic), în timp ce altele, administrate între a 2-a şi a 8-a săptămână determină malformaţii anatomice majore (efect teratogen) sau defecte morfologice congenitale (efect dismorfogen). Alte medicamente exercită asupra fătului acţiuni toxice asemănătoare celor produse la adult, care dăunează vieţii intrauterine a fătului sau se manifestă ca reacţii adverse la nou-născut.

Tipul şi gravitatea malformaţiilor sunt legate în mare măsură de stadiul embriogenezei.

Factorii care influenţează toxicitatea medicamentelor în sarcină sunt: vârsta sarcinii, starea mamei, traversarea barierei placentare.

În timpul sarcinii se disting 3 perioade mari în ceea ce priveşte riscul toxic al medicamentelor:

– perioada de aşa-zisă „rezistenţă" ce cuprinde primele 11 zile gestaţionale, în care produsul de concepţie fie va deceda sub acţiunea toxicului, fie va supravieţui neafectat;

– perioada embrionară, de „maximă susceptibilitate" din ziua 11 până în ziua 57 de sarcină, când are lor diferenţierea organelor fetale. Tipul malformaţiei depinde de momentul expunerii (inima: zilele 20 - 40; sistemul nervos central: zilele 15 - 25; membrele: zilele 24 - 30);

– perioada fetală, de „susceptibilitate redusă", care se întinde după 57 de zile (8 săptămâni) de sarcină, în care organogeneza s-a terminat. Un agent teratogen care acţionează în această perioadă poate produce o întârziere în creştere şi dezvoltare, o reducere a dimensiunii organelor sau tulburări funcţionale ale acestora.

Starea mamei poate influenţa toxicitatea medicamentelor. Vârsta foarte tânără sau înaintată, starea de nutriţie (deficienţele de vitamine, calciu, fier) sau unele stări patologice (epilepsie, diabet, hipertensiune arterială) pot creşte incidenţa reacţiilor toxice.

Traversarea placentei, considerată o barieră semipermeabilă, este prima condiţie ca un medicament să acţioneze asupra produsului de concepţie. Pasajul transplacentar este influenţat de mai mulţi factori:

– proprietăţile fizico-chimice ale medicamentului (moleculele lipofile trec repede şi în proporţie mare, realizând concentraţii mari în circulaţia fetală). Din contră, moleculele ionizate şi intens polare sunt greu difuzibile. Greutatea moleculară mare (peste 1000 D) împiedică trecerea barierei placentare (ex.: heparina nu străbate placenta, putându-se da în timpul sarcinii). Ca excepţii de la „regula mărimii moleculei", anticorpii-globuline de tip materni şi unele polipeptide pot traversa placenta;

– legarea de proteinele plasmatice (în special albumine) poate reduce pasajul transplacentar, cu toate că moleculele liposolubile trec bine, indiferent de gradientul de legare de proteinele plasmatice, dar dependent de fluxul sanguin placentar;

– gradientul de concentraţie între sângele matern şi ţesuturile fetale, care se anulează în aproximativ o oră;

– procesul de biodegradare al medicamentului la nivelul placentei poate acţiona în două direcţii diferite, fie prin favorizarea degradării unor molecule, fie din contră prin transformarea lor în metaboliţi toxici (ex.: alcoolul, benzpirenul din fumul de ţigară);

– modificările circulatorii placentare produse de medicamente sau dinamica uterină.

Acţiunea medicamentelor asupra organismului fetal este dependentă de concentraţia plasmatică atinsă la acest nivel, de viteza cu care se realizează această concentraţie şi de durata menţinerii ei la valori semnificative.

Epurarea organismului fetal de un medicament se face în special pe seama funcţiilor metabolice şi excretorii ale organismului matern. De aceea, administrarea unor medicamente cu puţin timp înaintea naşterii poate fi riscantă datorită insuficienţei funcţiilor de metabolizare şi epurare ale nou-născutului.

Efectul teratogen, ca orice efect toxic, este dependent de doză, deci de concentraţia pe care o realizează medicamentul în ţesuturile produsului de concepţie. Aceasta depinde, în primul rând, de doza administrată la mamă – dozele mari şi administrarea repetată sunt periculoase.

Estimarea riscului embriofetal se face prin metode experimentale, pe animale de laborator, sau clinice-statistice – retrospective sau prospective.

Metodele experimentale sunt uşor de efectuat, dar datorită reactivităţii diferite a speciilor animale la substanţele teratogene poate fi dificilă transpunerea datelor de la animalul de laborator la om. Se apreciază că un medicament nou prezintă risc teratogen la om atunci când, administrat în doze apropiate de cele terapeutice, provoacă constant malformaţii congenitale la animale din mai multe specii.

Metodele statistice au avantajul că sunt efectuate pe oameni, dar au mai multe dezavantaje, dintre care cel mai important este dificultatea evidenţierii factorilor determinanţi, majoritatea malformaţiilor fiind de cauză plurifactorială.

În funcţie de rezultatele obţinute în studiile experimentale şi clinice, medicamentele se pot grupa în 5 categorii de risc embriotoxic/dismorfogen, care corespund celor ale FDA:

– risc embriotoxic/dismorfogen evidenţiat la om (trim. I) – **medicamente de categorie X** – incompatibile cu sarcina (chimioterapicele anticanceroase);

– risc embriotoxic/dismorfogen dovedit la animale de laborator. Lipsesc studii la om, dar beneficiul în unele situaţii depăşeşte riscul (risc vital pentru mamă în cazul în care nu există o alternativă terapeutică) – **medicamente de categorie D** (unele antiepileptice: fenitoina, valproatul de sodiu, diazepamul, carbamazepina);

– risc embriotoxic/dismorfogen dovedit la animale de laborator, dar nu există studii controlate la om. Aceste medicamente de **categorie C**, categorie în care se încadrează majoritatea substanţelor medicamentoase, nu trebuie administrate decât în cazul în care beneficiul potenţial justifică riscul potenţial pentru făt;

– studii experimentale nu au evidenţiat efecte embriotoxice/teratogene la animale, lipsesc studii largi la om, dar experienţa utilizării lor nu a demonstrat existenţa unor reacţii adverse – medicamente de **categorie B** (penicilinele, macrolidele, metronidazolul, paracetamolul, glucocorticoizii, insulinele, unele antihistaminice);

– atât studii experimentale cât şi folosirea pe scară largă la om nu au evidenţiat efecte embriotoxice/teratogene, deci sunt fără risc în utilizarea pe toată durata gestaţiei – **medicamente de categorie A** (vitaminele prenatale, hormonii tiroidieni).

În concluzie, pentru prevenirea riscului embriotoxic şi teratogen trebuie să se evite, pe cât posibil, utilizarea medicamentelor în cursul gestaţiei, să se limiteze la maxim timpul lor de administrare şi să se ţină seama că riscul terapeutic este diferit în funcţie de vârsta sarcinii, de doză şi de durata administrării. În consecinţă, contraindicaţiile unor medicamente în cursul gestaţiei nu sunt absolute, ele depinzând atât de cele menţionate anterior, cât şi de natura şi gravitatea afecţiunii pentru care sunt administrate mamei. Pentru medicamentele noi, la care nu există o experienţă clinică suficientă, este bine să se limiteze pe cât posibil utilizarea lor în timpul sarcinii.

Tabelul I.4.1

Utilizarea antibioticelor în cursul sarcinii

Antibiotice indicate în sarcină (Clasa B)	Peniciline Cefalosporine Macrolide Spiramicină Colistin
Antibiotice de evitat în trim. I şi III (Clasa C)	Metronidazol Trimetoprim Sulfamide Nitrofurantoină
Antibiotice contraindicate, cu excepţia infecţiilor severe şi a tratamentelor de scurtă durată (Clasa C)	Aminoglicozide Rifampicină
Antibiotice contraindicate în sarcină (Clasa D)	Cloramfenicol Tetracicline Chinolone

Tabelul I.4.2

Medicamente contraindicate sau de evitat în sarcină (cu excepţia riscului vital pentru mamă)

Pe toată durata sarcinii

Medicamentul	*Grupa de factor de risc*
Anticonvulsivante	D
Anticoagulante orale	X
Antagonişti ai acidului folic (metotrexat)	D
Hormoni sexuali	X
Inhibitori ai enzimei de conversie	X
Ioduri	D
Litiu	D
Tetracicline	D
Retinoizi	X
Chinolone fluorurate	D
Griseofulvină	X
Citostatice anticanceroase	X
Benzodiazepine	D

Antepartum

Medicamentul	*Grupa de factor de risc*
Cloramfenicol	D
Inhibitori ai sintezei de prostaglandine (acid acetilsalicilic, antiinflamatoare nesteroidiene)	D
Nitrofurantoină	D
Sulfamide	C
Rifampicină	C

I.5. Utilizarea medicamentelor pe parcursul alăptării

Deşi majoritatea medicamentelor administrate femeilor care alăptează sunt detectabile în lapte, concentraţia lor la acest nivel este de obicei redusă. De aceea, cantitatea totală din medicamentul respectiv pe care o primeşte sugarul este cu mult mai mică decât o ipotetică „doză terapeutică".

Substanţele cu greutate moleculară mică, cele liposolubile şi neionizate trec de obicei în cantităţi mai mari în lapte. Moleculele alcaline (ex. eritromicina, antihistaminicele) trec mai uşor decât cele acide. Legarea în proporţie mare de proteinele plasmatice limitează excreţia în lapte. Riscul pentru sugari este crescut când concentraţia din laptele matern este mai mare decât cea din plasmă (foarte rar) şi pentru medicamentele cu toxicitate intrinsecă mare. Intervin, de asemenea, doza administrată mamei, anumiţi factori care pot favoriza acumularea respectivului medicament în organismul matern, precum şi particularităţile farmacocinetice şi de reactivitate ale sugarului.

Multe sedative şi hipnotice ating concentraţii suficient de mari în laptele matern pentru a produce efecte farmacologice la unii sugari (sedare, letargie, reducerea reflexului de supt). Majoritatea antibioticelor pot fi detectate în laptele matern. Tetraciclinele prezintă risc de colorație galbenă permanentă a dinţilor sugarului, cloramfenicolul poate genera rareori depresie medulară la sugari. Izoniazida atinge rapid în laptele matern concentraţii similare cu cele din sângele mamei, putând provoca semne de insuficienţă de piridoxină (vitamina B6) la sugar. Dintre medicamentele contraindicate la mamele care alăptează sunt de menţionat: cloramfenicolul, tetraciclinele, metronidazolul, anticoagulantele orale, rezerpina, purgativele antrachinonice, morfina şi alţi opioizi, compuşii de aur, tioamidele antitiroidiene, sărurile de litiu. Dozele mici de alcool ingerate de mamă par să nu dăuneze sugarului. În schimb, administrarea alcoolului în cantităţi mari poate avea afecte nedorite asupra copilului.

Dacă totuşi mama trebuie să primească o anumită medicaţie şi aceasta este destul de sigură pentru sugar, este optim să o ia fie la maxim 30 - 60 minute după alăptare, fie cu 3 - 4 ore înaintea următoarei reprize de alăptare. Această schemă permite ca multe medicamente să fie „curăţate" din sângele matern, iar concentraţia lor în lapte să fie relativ scăzută.

Trebuie evitate medicamentele pentru care nu există informaţii privind siguranţa în timpul alăptării sau se întrerupe alăptatul pe perioada administrării lor, dacă aceasta este imperios necesară.

I.6. Medicamentele la vârstnici

Persoanele de vârsta a 3-a şi poate chiar a 4-a (peste 65 de ani), care reprezintă un procent din ce în ce mai mare din populaţia generală a Globului, pun probleme speciale legate de modificările care apar, în

mod fiziologic, în funcţionalitatea anumitor aparate şi sisteme. Printre aceste modificări se numără incidenţa crescută a anumitor boli, unele chiar asociate la acelaşi individ, sau apariţia problemelor nutriţionale. În plus, sunt diminuate capacităţile funcţionale ale majorităţii organelor vitale – scade filtrarea glomerulară, se reduce debitul cardiac şi capacitatea respiratorie maximă. Toate acestea influenţează răspunsul organismului vârstnicului la medicamente, în special prin alterarea farmacocineticii şi farmacodinamicii anumitor substanţe active. În plus, scade şi complianţa la tratament, în sensul că bolnavul vârstnic are dificultăţi în procurarea medicamentelor şi chiar în administrarea lor (amnezie trecătoare, confuzii privind schema terapeutică, tulburări de înghiţire, chiar fenomene depresive cu refuzul oricărei terapii etc.).

O altă problemă ţine de numărul mare de medicamente administrate concomitent unui bolnav de mai mulţi doctori, pentru diferite afecţiuni asociate, fapt ce creşte mult riscul interacţiunilor medicamentoase.

Polipragmazia la vârstnici este o problemă complicată, cu implicaţii atât pentru pacient, cât şi pentru societate în ansamblu, legat şi de costul ridicat al terapiei. Statistici efectuate în S.U.A. au arătat că aproximativ două treimi din persoanele cu vârstă peste 65 de ani iau medicamente, iar numărul mediu prescris este de 5 - 6 substanţe pe reţetă şi 2 din clasa OTC (eliberabile fără prescripţie medicală), acest număr crescând în condiţiile spitalizării. Se pare că femeile consumă mai multe medicamente decât bărbaţii, diferenţa fiind datorată substanţelor care acţionează ca psihotrope sau antireumatice. Ca un rezultat al polipragmaziei, aproximativ 40% din bolnavii vârstnici prezintă riscuri de apariţie a reacţiilor adverse prin interacţiuni medicamentoase.

În ceea ce priveşte modificările farmacocineticii medicamentelor la vârstnici, ele pot afecta absorbţia, distribuţia, metabolizarea sau eliminarea diferitelor substanţe active.

Absorbţia nu este modificată semnificativ la vârstnici. Totuşi, există anumite situaţii care pot interfera cu rata de absorbţie a medicamentelor, cum ar fi schimbarea obiceiurilor alimentare, consumul în exces de antiacide şi laxative, încetinirea golirii gastrice.

Distribuţia poate fi afectată prin unele modificări fiziologice legate de vârstă: reducerea masei musculare, a apei totale din organism, creşterea masei ţesutului adipos, scăderea concentraţiei albuminelor serice. Astfel, poate creşte concentraţia sanguină sau tisulară a medicamentelor hidrosolubile, precum şi timpul de înjumătăţire a celor liposolubile (prin acumulare).

Modificările ratei de metabolizare hepatică sunt diferite în funcţie de medicament, fiind afectate mai ales substanţele care sunt supuse

unei metabolizări hepatice extensive. Astfel, scade fluxul sanguin hepatic şi/sau apar modificări mai ales în reacţiile de fază I, care au loc la nivelul sistemului oxidativ microzomial hepatic. Există medicamente a căror rată de metabolizare hepatică scade cu 30 - 40%, ceea ce poate determina apariţia unor reacţii adverse de tip toxic, prin creşterea concentraţiilor plasmatice ale substanţelor incriminate. De asemenea, poate scădea metabolizarea de prim-pasaj hepatic pentru unele medicamente care trec prin acest proces. Riscul poate fi crescut pentru medicamentele a căror metabolizare determină apariţia de metaboliţi activi în concentraţii relevante clinic, cum ar fi: diazepamul, amitriptilina, clorpromazina, morfina. Astfel, se prelungesc şi se amplifică atât efectele benefice, cât şi cele toxice.

Eliminarea renală este afectată, de asemenea, de vârstă. Se pare că după 30 de ani *clearance*-ul creatininei scade constant, dar totuşi nivelul creatininei nu creşte în mod echivalent, deoarece producţia acesteia scade odată cu reducerea masei musculare la vârstnici. Implicaţiile clinice ale reducerii *clearance*-ului creatininei, deci a procesului de excreţie renală, sunt semnificative pentru substanţele care se elimină în majoritate pe cale renală sau pentru cele cu un indice terapeutic mic, caz în care mici creşteri ale concentraţiei plasmatice pot determina reacţii adverse de tip toxic. Rezultatul practic constă în prelungirea timpului de înjumătăţire al acestor medicamente. Ca atare, se recomandă reducerea dozei zilnice proporţional cu scăderea *clearance*-ului la creatinină, existând în practică o serie de formule matematice care pot fi folosite pentru realizarea corecţiei de dozaj. O trăsătură interesantă a involuţiei funcţionale la vârstnici o reprezintă faptul că, odată cu înaintarea în vârstă, insuficienţa renală apare mai repede decât cea hepatică. În consecinţă, iniţial se instalează o insuficienţă renală, fără insuficienţă hepatică. Ca atare, se vor elimina mai dificil medicamentele cu molecule hidrosolubile, a căror cale principală de excreţie este cea renală. De asemenea, medicamentele liposolubile, care prin metabolizare hepatică formează molecule hidrosolubile, se vor elimina mai greu, cu risc de acumulare. Deci va fi crescut riscul de apariţie al reacţiilor adverse la medicamentele hidrosolubile, precum şi la produşii toxici ai unor medicamente liposolubile.

Modificările în farmacodinamia unor medicamente la vârstnici pot face ca efectele unor concentraţii similare de medicament la locul său de acţiune să fie mai mari sau mai mici comparativ cu subiecţii tineri datorită mai multor cauze, cum ar fi modificările în interacţiunile medicament-receptor, efectele postreceptor, răspunsurile homeostazice adaptative diferite. Astfel, studii clinice au demonstrat că vârstnicii pot

avea o "sensibilitate" mai mare la anumite medicamente, crescându-le astfel riscul de producere a unor reacţii adverse. Medicamente mai agresive la vârstnici pot fi considerate unele sedativ-hipnotice, precum şi unele analgezice (morfina şi derivatele).

Din toate cele de mai sus rezultă că la vârstnici poate creşte riscul apariţiei diverselor reacţii adverse la medicamente, deci ele trebuie utilizate, la această categorie de pacienţi, cu prudenţă crescută. Totuşi, există o serie de grupe terapeutice la care raportul risc-beneficiu este favorabil, cum ar fi antibioticele, tromboliticele, hipoglicemiantele orale, antihipertensivele, vaccinurile antigripale. Pentru a realiza o terapie eficientă la vârstnici, în sensul obţinerii unui maxim de efecte benefice cu un minim de reacţii adverse, este necesară adaptarea anumitor principii terapeutice, cum ar fi efectuarea unei anamneze corecte, prescrierea selectivă, după o indicaţie specifică şi raţională, şi după definirea obiectivului terapeutic. Trebuie începută terapia cu doze mici, care să se crească progresiv în funcţie de răspunsul obţinut şi reacţiile adverse care apar. În acelaşi timp, medicul trebuie să fie informat asupra altor medicamente pe care le mai ia bolnavul, pentru a preîntâmpina apariţia unor interacţiuni medicamentoase nefavorabile. Nu în ultimul rând, este necesară evitarea polipragmaziei, cu reducerea numărului de medicamente administrate concomitent, cu simplificarea schemei de administrare (e bine să se administreze medicamentele în aceleaşi momente ale zilei), fapt ce poate creşte complianţa la tratament.

II. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Sistemul nervos vegetativ este format din totalitatea structurilor care influenţează funcţiile multor formaţiuni efectoare autonome, cum ar fi muşchii netezi, glandele exocrine, viscerele, vezica biliară şi urinară, uterul, miocardul etc. Acţiunea sistemului nervos vegetativ se realizează prin intervenţia unor neurotransmiţători asupra receptorilor specifici de la nivel neuronal sau ganglionar. În cadrul sistemului vegetativ colinergic, neurotransmiţătorul este acetilcolina, iar în cadrul sistemului adrenergic neurotransmiţătorii sunt catecolaminele, reprezentate de adrenalină şi noradrenalină.

II.1. Sistemul colinergic

Domeniul colinergic sau parasimpatic este format din totalitatea structurilor care au ca transmiţător acetilcolina. Aceasta este sintetizată în citoplasma neuronilor colinergici şi se depozitează în veziculele din terminaţiile colinergice presinaptice. În urma unui impuls nervos se eliberează simultan multe molecule de acetilcolină în fanta sinaptică şi acestea se fixează pe receptori specifici. Receptorii colinergici sunt muscarinici (cu 5 subtipuri – M_1 – M_5) şi nicotinici (cu 2 subtipuri N_M – musculari şi N_N – nervoşi).

Receptorii muscarinici sunt prezenţi la nivelul unor neuroni din sistemul nervos central, la nivelul ganglionilor, a muşchilor netezi viscerali, ai endoteliului muscular şi miocardului (sinapse neuroefectorii), precum şi a glandelor. Receptorii muscarinici sunt de tip „receptori în serpentină", fiind cuplaţi cu proteinele G (vezi capitolul I.2).

Receptorii nicotinici sunt situaţi fie la nivelul ganglionilor vegetativi simpatici şi parasimpatici sau al glandei medulosuprarenale (notaţi N_n), fie la nivelul joncţiunii neuromusculare sau a plăcii terminale motorii, ce reprezintă sinapsa dintre nerv şi muşchiul striat (notaţi N_m). Ei sunt receptori de tip canale ionice pentru sodiu.

Efectele acetilcolinei se termină rapid prin difuziunea acesteia în afara sinapsei şi prin metabolizare de către o enzimă specifică numită acetilcolinesterază.

Acetilcolina are **efecte diverse**, prin acţiune pe cele două tipuri de receptori colinergici, care prezintă o distribuţie variată la nivelul diferitelor aparate şi sisteme.

Efectele acetilcolinei mimează pe cele declanşate prin stimularea nervului vag, deoarece acesta acţionează prin intermediul neurotransmiţătorului acetilcolină. La nivelul **tubului digestiv**, acetilcolina favorizează progresia bolului alimentar şi digerarea acestuia prin efecte stimulante asupra motilităţii gastrointestinale şi asupra secreţiilor digestive şi prin relaxarea sfincterelor (piloric, Oddi etc.). Accelerează tranzitul intestinal prin stimularea mişcărilor peristaltice. La nivelul **bronhiilor**, acetilcolina are tot un efect stimulant, producând bronhoconstricţie şi creşterea secreţiilor traheobronşice. Favorizează golirea vezicii biliare şi urinare prin contracţia musculaturii lor şi relaxarea sfincteriană. Ca atare, uşurează micţiunea (evacuarea urinei). Stimulează contractilitatea uterină. Creşte secreţia glandelor sudoripare, stimulând producerea de sudoare (transpiraţia). Pe **aparatul cardiovascular** are, în general, efecte deprimante. Acetilcolina relaxează muşchii netezi vasculari, producând vasodilataţie, şi deprimă toate funcţiile inimii, având efect bradicardizant, adică de scădere a frecvenţei cardiace precum şi de diminuare a funcţiilor contractile miocardice. Ca rezultat al acestor acţiuni, acetilcolina scade tensiunea arterială. La nivel **ocular**, acetilcolina provoacă mioză (scade diametrul pupilar), scade presiunea intraoculară şi creşte secreţia lacrimală.

Prin stimularea receptorilor nicotinici de la nivelul plăcii terminale motorii acetilcolina determină **contracţia musculaturii striate**.

Acetilcolina nu se utilizează ca atare în terapeutică, ea fiind un neurotransmiţător endogen ale cărei funcţii pot fi mimate prin medicamente agoniste sau stimulante **(parasimpatomimetice)** sau blocate prin medicamente antagoniste sau blocante **(parasimpatolitice)**.

Din clasa parasimpatomimeticelor, se utilizează clinic foarte puţine substanţe, dintre care este de menţionat **pilocarpina**, utilizată ca **antiglaucomatos** în instilaţii conjunctivale, sub formă de soluţie oftalmică de concentraţie între 0,5% şi 4%.

Tot în categoria parasimpatomimeticelor sunt cuprinse şi unele substanţe ce cresc disponibilul de acetilcolină la nivelul fantei sinaptice prin inhibarea acetilcolinesterazei, enzima care degradează acetilcolina. Aceste substanţe, numite **anticolinesterazice**, pot avea, în funcţie de

durata de timp în care blochează enzima, efecte utile terapeutic sau efecte toxice. Printre cele mai cunoscute medicamente din această clasă se numără **neostigmina (miostin)** care este indicată în tratamentul miasteniei gravis, o afecţiune caracterizată prin slăbiciunea musculaturii striate. De asemenea, neostigmina se poate utiliza în hipotonia sau atonia gastrointestinală sau vezicală postoperatorie.

Alte substanţe din această clasă blochează ireversibil enzima acetilcolinesterază şi au efect **toxic**. Un exemplu sunt **compuşii organofosforici** care sunt utilizaţi ca **insecticide (paration, malation)** sau ca substanţe toxice de luptă **(trilonii)**. Foarte gravă este intoxicaţia acută cu astfel de substanţe, deoarece poate determina chiar decesul celui intoxicat prin şoc circulator şi paralizie respiratorie. Simptomele caracteristice ale acestei intoxicaţii sunt aspectul de bolnav „plâns", cu diaree, lăcrimare abundentă, sialoree, rinoree, greţuri, vărsături, diaree şi cu pupile miotice. Ca măsuri generale, se recomandă în primul rând îndepărtarea toxicului, în funcţie de calea pe care acesta a fost absorbit (spălarea tegumentelor şi a părului, aspiraţie şi spălătură gastrică etc.) şi susţinerea funcţiilor vitale (respiraţie artificială, menţinerea TA, bronhoaspiraţie). Există şi antidoturi specifice cum ar fi reactivatorii de colinesterază (oximele) – pralidoxima, obidoxima (toxogonin) sau atropina injectată intravenos în doze mari, de 1 - 2 mg odată, până la apariţia midriazei.

Parasimpatoliticele sunt medicamente antagoniste, care blochează receptorii muscarinici de la nivelul sistemului nervos central sau periferic. Ca atare, vor apărea efecte contrare celor produse de acetilcolină. Parasimpatoliticul de referinţă, utilizat chiar din Antichitate, este **atropina**, alcaloid natural extras din **Atropa belladonna**. În prezent se utilizează sub formă de sulfat de atropină în soluţii injectabile în concentraţie de 0,1%. Ca principale indicaţii sunt de menţionat utilizările ca preanestezic sau pentru prevenirea reflexelor vagale cardioinhibitoare în cursul unor intervenţii chirurgicale sau diagnostice (endoscopii, puncţii, laparoscopii etc.). Atropina se mai foloseşte în tratamentul colicilor sau spasmelor biliare, intestinale, urinare, genitale, ca antispastic. Este utilă de asemenea în bradicardie sau bloc atrioventricular, induse frecvent de medicaţia digitalică (vezi capitolul VI.1). Atropina scade secreţia clorhidropeptică gastrică, făcând-o utilă, cel puţin teoretic, în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal. În prezent este mai puţin folosită pentru această indicaţie, deoarece au apărut alţi compuşi de sinteză cu efect antisecretor gastric mai intens şi care sunt mai bine tolerate. În plus, atropina întârzie golirea stomacului şi favorizează refluxul gastroeso-

fagian, de aceea este contraindicată la bolnavii cu esofagită de reflux. Atropina are efect constipant deoarece reduce motilitatea şi secreţiile intestinale. Din aceste motive, atropina poate fi utilă ca antidiareic.

În oftalmologie se utilizează foarte rar atropina, în soluţii oftalmice de 0,3 - 1%, pentru profilaxia sinechiilor între iris şi cristalin, în iridociclite. Se poate utiliza şi pentru examenul fundului de ochi, deoarece produce midriază. Pentru acest examen oftalmologic sunt de preferat derivaţii de sinteză ai atropinei, care au o durată mult mai scurtă a efectelor nedorite oculare (**homatropina – mydrium** – efect 1 - 3 zile sau **tropicamida** – efect 6 ore).

Atropina este din ce în ce mai rar folosită în prezent deoarece prezintă multiple **efecte nedorite**, care apar chiar la doze terapeutice: uscăciunea gurii, constipaţie, midriază (creşterea diametrului pupilar), fotofobie, tahicardie, tulburări micţionale. La doze mai mari, pot apărea reacţii adverse pe sistemul nervos central cu stări de confuzie mintală, halucinaţii sau dezorientare temporospaţială. Datorită acestor efecte adverse, atropina este contraindicată la bolnavii cu glaucom, adenom de prostată, hipertiroidie, ileus paralitic, tahicardie. Nu se administrează la femeile care alăptează, deoarece se elimină prin laptele matern.

Un alt alcaloid cu efecte parasimpatolitice este **scopolamina**, care are efecte în general asemănătoare atropinei, cu deosebirea că străbate cu uşurinţă bariera hematoencefalică, având efecte pe sistemul nervos central. Este eficace în tratamentul **răului de mişcare** sau ca **preanestezic**, deoarece produce sedare, stare de oboseală şi somn. În terapia răului de mişcare se utilizează sub forma unor dispozitive transdermice retroauriculare ce conţin 1 mg de scopolamină care se absoarbe treptat pe parcursul a 3 zile.

Un compus parasimpatolitic cu efecte de tip atropinic utilizat în special ca antispastic în tratamentul colicilor este **butilscopolamina (scobutil).** Dacă se doreşte un efect pe tubul digestiv (în colicile intestinale sau în diaree), scobutilul se dă pe cale orală. Calea orală de administrare nu este folosită pentru alte indicaţii ale scobutilului (ex.- colici renale, spasme uterine) deoarece acesta nu se absoarbe după administrare orală. Are reacţii adverse şi contraindicaţii similare atropinei. Se condiţionează sub formă de comprimate, supozitoare sau fiole pentru administrare parenterală.

În tratamentul ulcerului gastroduodenal, actualmente se preferă atropinei un medicament numit **pirenzepină** (**gastrozepin**), care blochează selectiv receptorii muscarinici din stomac, motiv pentru care nu are reacţiile adverse sistemice sau digestive ale atropinei.

În terapia bolii Parkinson se utilizează şi medicamente anticolinergice cum ar fi **trihexifenidilul** (**romparkin**), care atenuează manifestările de tip extrapiramidal. Utilizarea parasimpatoliticelor în terapia afecţiunilor bronhospastice este legată de acţiunea lor bronhodilatatoare. Principalul medicament utilizat clinic este **bromura de ipratropiu** (**atrovent**), care se administrează pe cale inhalatorie.

II.2. Sistemul adrenergic

Sistemul adrenergic este format pe de o parte din neuroni şi sinapse, care folosesc catecolaminele ca neurotransmiţători şi pe de altă parte din medulosuprarenală, care secretă catecolamine. Acestea sunt reprezentate de **adrenalină**, **noradrenalină** şi **dopamină**. În funcţie de neurotransmiţătorul implicat, se descriu **sinapse adrenergice,** ai căror mediatori sunt adrenalina şi noradrenalina şi **sinapse dopaminergice,** acţionate de **dopamină**. Catecolaminele sunt sintetizate la nivelul sistemului nervos, în citoplasma neurală sau în medulosuprarenală. Ca şi acetilcolina, ele se depozitează sub formă inactivă în granulele din butonul axonal presinaptic şi se eliberează în cantităţi mari în prezenţa unui stimul simpatic semnificativ. Principalul neurotransmiţător de la nivelul sinapselor simpatice este noradrenalina (NA), care se fixează pe receptorii adrenergici de pe membranele neuronale postsinaptice, dar şi presinaptice sau extrasinaptice. Efectele noradrenalinei se termină rapid fie prin metabolizarea sa, fie prin recaptarea în granulele de depozit din butonul presinaptic, fie prin difuziunea în afara spaţiului sinaptic. Există două enzime care metabolizează catecolaminele: monoaminooxidaza (MAO) şi catecolortometiltransferaza (COMT). Rezultatul final al acţiunii secvenţiale a celor două enzime este acidul vanililmandelic care se excretă urinar şi poate fi dozat la acest nivel.

Receptorii adrenergici sunt de două tipuri mari – alfa şi beta – şi de mai multe subtipuri.

Există receptori **alfa1-adrenergici** a căror stimulare produce în principal vasoconstricţie în teritoriul visceral şi cutaneo-mucos, contracţia capsulei splinei, stimularea musculaturii netede a tractului genito-urinar (a vezicii, uterului), piloerecţie, midriază.

Receptorii **alfa2-adrenergici** pot avea diferite localizări, dar cei mai interesanţi sunt cei dispuşi **presinaptic** deoarece au rol de autoreglare a eliberării de noradrenalină din butonul presinaptic. Acţionarea lor declanşează un mecanism de feedback negativ şi scade cantitatea de noradrenalină eliberată în fantă.

Receptorii beta-adrenergici au diverse localizări şi densităţi diferite în fiecare organ în parte.

Există receptori **beta1-adrenergici** a căror acţionare provoacă stimularea inimii, cu creşterea forţei de contracţie miocardică, tahicardie, chiar tulburări de ritm cardiac. Creşte concentraţia de acizi graşi liberi în sânge şi stimulează sistemul nervos central, provocând anxietate.

Stimularea **receptorilor beta2-adrenergici** provoacă bronhodilataţie, vasodilataţie în teritoriul vaselor mari din muşchii striaţi şi în organele vitale (miocard, sistem nervos central), relaxarea musculaturii netede a tractului genito-urinar (vezică urinară, uter), stimularea forţei musculaturii striate cu tremor al extremităţilor. În plus, acţionarea acestor receptori produce hiperglicemie prin diverse mecanisme. Există şi **receptori beta3 şi beta4-adrenergici** care intervin cu precădere în reglarea metabolismului lipidic.

Sistemul vegetativ simpatic, în care acţionează cele 3 catecolamine, adrenalina, noradrenalina şi dopamina, este stimulat în momentele în care organismul este supus unui **stres** fizic şi/sau psihic acut (fugă, emoţie, pericol iminent). Efectele catecolaminelor endogene, care sunt eliberate rapid în astfel de situaţii „de urgenţă", sunt direcţionate şi dozate, în mod fiziologic, pentru ca organismul să fie în condiţii optime pentru a face faţă unui astfel de **stres**. Adrenalina, prin acţiunea ei pe toate tipurile de receptori adrenergici, are rol de a reorienta circulaţia sângelui de la nivelul pielii şi viscerelor, unde provoacă vasoconstricţie, spre organele vitale (cord, creier) şi spre muşchii striaţi, a căror activitate este esenţială în condiţii de stres. De asemenea, prin acţiunea pe receptorii beta-1 cardiaci stimulează în mod global activitatea inimii, creşte volemia prin contracţia capsulei splinei şi astfel creşte tensiunea arterială. Tot în acest sens, se produce bronhodilataţie, prin acţiunea adrenalinei pe receptorii beta2-adrenergici din bronhii, iar respiraţia este accelerată pentru a permite o mai bună oxigenare a ţesuturilor. Pupilele devin midriatice, ceea ce permite vederea în semiobscuritate. Sistemul nervos central este stimulat, creşte reactivitatea la stimuli precum şi reflexivitatea, chiar şi anxietatea, care poate fi benefică, în anumite limite. Este crescută glicemia, ce furnizează rapid energia necesară efortului fizic solicitat de situaţia stresantă şi cresc şi nivelurile plasmatice de acizi graşi liberi, care reprezintă şi ei o sursă de energie, pe termen lung însă.

Sistemul vegetativ simpatic poate fi influenţat farmacologic la diferite nivele prin substanţe agoniste, stimulante, numite simpatomimetice şi prin substanţe antagoniste, blocante, numite simpatolitice.

Simpatomimeticele sunt fie catecolaminele ca atare, cum ar fi **adrenalina, noradrenalina** şi **dopamina** sau substanţe de sinteză cum ar fi **dobutamina, izoprenalina, fenoterolul, salbutamolul**. Toate aceste substanţe se fixează şi stimulează direct diferiţii receptori adrenergici, având utilizări clinice variate.

Adrenalina se administrează doar pe cale injectabilă, sub formă de soluţie 1‰. Este utilizată doar în urgenţe, sub control medical strict, deoarece are efect brutal şi neselectiv. În mod uzual, se injectează subcutanat în doze de 0,25 - 0,5 mg odată, mai rar intravenos lent, diluat, în doze de 0,1 - 0,5 mg. Principala sa indicaţie este **şocul anafilactic** unde are efect rapid şi chiar salvator al vieţii bolnavului pentru că descongestionează şi îndepărtează edemul mucoasei laringotraheo-bronşice, reducând astfel riscul de asfixie. În plus, înlătură bronhospasmul şi reface tensiunea arterială. Se injectează de preferinţă pe cale intravenoasă, în primele minute de la declanşarea şocului anafilactic, pentru a obţine efecte maxime. Este indicată şi în criza de astm bronşic pe cale subcutanată, datorită acţiunii sale bronhodilatatoare. Se poate utiliza în asociaţie cu anestezicele locale (lidocaină sau procaină) pentru a le prelungi durata acţiunii locale. Dacă se aplică topic la locul sângerării dintr-o plagă, are efecte antihemoragice datorită acţiunii sale vasoconstrictoare. Adrenalina, aşa cum s-a menţionat mai sus, se utilizează cu mult discernământ deoarece are un potenţial mare de a produce reacţii adverse grave. Pe primul loc se află cele pe aparatul cardiovascular – creşte tensiunea arterială şi poate provoca accidente vasculare cerebrale, stimulează excesiv cordul şi poate genera aritmii cardiace severe, inclusiv fibrilaţie ventriculară sau poate declanşa un accident ischemic cardiac, chiar un infarct miocardic acut. În plus, poate agita bolnavul, îl face anxios, neliniştit, îi induce tremor al extremităţilor şi paloare cutanată.

Noradrenalina este un foarte puternic vasoconstrictor, cu efecte hipertensive brutale şi rapide. Se administrează doar în perfuzie intravenoasă lentă (4 mg noradrenalină bază/1000 ml ser fiziologic) în cazuri selecţionate de şoc-colaps, sub controlul permanent al tensiunii arteriale. Prezintă reacţii adverse declanşate de creşterea excesivă a tensiunii arteriale sau de vasoconstricţia la locul injectării, mai ales dacă se perfuzează o venă de calibru mic.

Dopamina are şi ea efecte simpatomimetice, fiind utilizată în cazuri selecţionate de şoc-colaps, în perfuzie intravenoasă, pentru că are efect stimulant cardiac şi vasoconstrictor, la doze mari.

Dobutamina este un derivat de dopamină cu acţiune cardiostimulatoare selectivă, motiv pentru care este utilă în şocul cardiogen sau în insuficienţa cardiacă, în administrare perfuzabilă intravenoasă.

Izoprenalina face parte din categoria simpatomimeticelor folosite în tratamentul astmului bronşic datorită acţiunii sale bronhodilatatoare. În plus, stimulează şi inima, efect benefic în şocul cardiogen, dar nedorit prin reacţiile adverse de tip tahicardie sau aritmii ectopice, pe care le poate provoca. Din acest punct de vedere există substanţe care au un efect mai selectiv pe bronhii, cu mai puţine reacţii adverse cardiace. Din această categorie fac parte: **terbutalina**, **fenoterolul**, **salbutamolul** şi **salmeterolul**, care se utilizează ca antiastmatice bronhodilatatoare (vezi capitolul VII.1).

Efedrina este o substanţă naturală, de origine vegetală, care are efecte similare adrenalinei, dar de o intensitate mai mică şi o durată mai mare. Se poate da oral, sub formă de comprimate sau subcutanat. Se utilizează, destul de rar în prezent, în tratamentul stărilor hipotensive cronice, în terapia de fond a astmului bronşic sau în stările de oboseală marcată. Se dă sub formă de ser efedrinat 1‰ în picături pentru tratarea rinitelor acute, datorită efectului său decongestionant pe mucoase.

Nafazolina acţionează similar efedrinei, fiind folosită exclusiv în aplicaţii locale, în soluţie 1‰, ca decongestiv pentru mucoasa nazală sau conjunctivală, în rinite sau conjunctivite. Ca şi efedrina, în utilizare prelungită efectul său decongestiv, vasoconstrictor al mucoaselor, se reduce treptat, prin dezvoltarea unui fenomen de tahifilaxie, adică de adaptare a organelor ţintă la acţiunile sale.

Cocaina este un anestezic local, fiind utilizată foarte rar în prezent, doar în anestezia din ORL. Datorită faptului că prezintă efecte stimulante pe sistemul nervos central, cu înlăturarea senzaţiei de oboseală şi somn, chiar cu stări euforice şi uneori delirante, însoţite de halucinaţii, cocaina este în prezent un drog. Ea se prizează ca şi tutunul şi poate determina, după o perioadă de timp, perforaţie de sept nazal.

Tot în clasa medicamentelor ce cresc tonusul simpatic în sistemul nervos central sunt şi **antidepresivele IMAO**, care inhibă metabolizarea catecolaminelor şi astfel le potenţează acţiunile (vezi capitolul III.5).

Simpatoliticele sunt medicamente care împiedică efectele stimulatorii simpatice. Ele sunt utilizate în general pentru acţiunea lor **antihipertensivă** în tratamentul pe termen lung al hipertensiunii arteriale. Cel mai des folosite în prezent sunt betablocantele, adică blocantele receptorilor beta-adrenergici. Acestea au în plus şi acţiuni **antianginoase**, pentru că scad munca inimii şi implicit consumul de oxigen al miocardului. Se utilizează în angorul de efort pentru că protejează cordul în condiţii de efort fizic intens sau de emoţii. Pot fi utilizate şi ca **antiaritmice** în tulburări de ritm supraventriculare (tahicardii atriale, fibrilaţii

sau flutter atrial) pentru că scad frecvenţa cardiacă şi împiedică transmiterea aritmiei la ventriculi. Au ca principale **reacţii adverse** deprimarea excesivă a inimii, cu bradicardie şi bloc atrioventricular, scăderea uneori brutală a tensiunii arteriale, agravarea astmului bronşic sau a unor afecţiuni vasculospastice periferice (vezi capitolul VI.3).

Propranololul, alături de **atenolol**, **metoprolol** sau **labetalol** sunt beta-blocantele cel mai des utilizate în prezent, pe cale internă, în terapia cronică a hipertensiunii arteriale, angorului de efort sau tahiaritmiilor supraventriculare.

Blocantele receptorilor alfa-adrenergici se utilizează cel mai des în practica clinică ca antihipertensive, în special blocantele alfa1–selective – prazosin (vezi capitolul VI.3). Substanţele cu selectivitate şi mai mare pe circulaţia pelvină se utilizează în tratamentul adenomului de prostată (**tamsulozina – omnic**).

III. FARMACOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

III.1. Anestezicele generale

Anestezicele generale se mai numesc şi **narcotice**, deoarece provoacă un somn anestezic sau narcoză, din care bolnavul nu poate fi trezit prin stimuli obişnuiţi. În plus, ele determină analgezie, adică lipsa de percepţie a durerii, suprimarea sau diminuarea multor reflexe viscerale şi, într-o măsură mai mare sau mai mică, relaxarea musculaturii striate. Toate aceste efecte sunt necesare în cursul unei anestezii pentru a realiza condiţii optime de desfăşurare a actului operator.

Instalarea şi aprofundarea anesteziei generale se face printr-o succesiune de perioade şi faze, care corespund diferitelor grade ale depresiei sistemului nervos central. În condiţiile folosirii unor doze prea mari există riscul deprimării funcţiei bulbului cerebral, cu riscuri mortale.

Iniţial se parcurge o **perioadă de inducţie** în care este prezentă analgezia şi care începe odată cu pierderea cunoştinţei şi durează până la instalarea anesteziei generale propriu-zise. În această perioadă este caracteristică o stare de excitaţie psihomotorie cu tonus muscular crescut, respiraţie rapidă şi neregulată, puls frecvent şi tensiune arterială crescută uşor. Aceste fenomene se datorează înlăturării unor mecanisme frenatoare centrale şi apare doar în cazul folosirii de anestezice generale inhalatorii, nu şi intravenoase.

Perioada de anestezie generală propriu-zisă se caracterizează prin somnul anestezic sau narcotic, cu analgezie bună şi cu dispariţia treptată a reflexelor, în speţă a reflexelor faringian, laringian, de deglutiţie şi de vomă, fapt ce permite intubaţia orotraheală.

Dispariţia reflexului cornean de clipire la atingerea genelor este un semnal al profunzimii somnului, iar dispariţia reflexului pupilar la lumină poate fi considerată un semnal de alarmă al gravităţii deprimării sistemului nervos central. Reflexele peritoneale dispar şi ele în faza de somn profund, fapt ce permite incizia chirurgicală şi desfăşurarea propriu-zisă a operaţiei. Tonusul muscular este scăzut, iar asocierea de curarizante permite realizarea unei relaxări musculare optime, folosind doze mici de anestezic.

Perioada toxică nu ar trebui, în general, să fie atinsă. Ea este precedată de o fază de alarmă caracterizată prin deprimarea marcată a respiraţiei şi circulaţiei datorită supradozării substanţei anestezice. La finalul perioadei toxice, dacă nu se opreşte administrarea anesteziculuí, se produce colaps şi/sau stop cardiorespirator. Revenirea din anestezie se face parcurgând aceleaşi perioade şi faze, în sens invers.

Anestezia generală poate provoca **reacţii adverse** multiple, care sunt fie de natură toxică, prin supradozare, fie prin acţiunea directă a substanţei anestezice asupra diferitelor organe şi sisteme. Unele reacţii sunt în sfera bronhopulmonară şi sunt datorate creşterii secreţiilor traheobronşice (eterul, ketamina), cu îngreunarea eliminării acestora datorită stazei bronşice şi risc de obstrucţie a căilor respiratorii. Poate să apară spasm laringian, mai frecvent în cazul barbituricelor intravenoase. În timpul vărsăturii se poate aspira lichidul de vărsătură şi să apară bronhopneumonie de aspiraţie. Asupra funcţiei cardiace anestezicele generale pot determina reacţii negative de tip aritmii ectopice (halotanul), chiar fibrilaţie ventriculară. Unele anestezice generale pot determina afectări hepatice (halotanul) sau renale (metoxifluranul). Prin relaxarea musculaturii uterine pot determina metroragii severe postpartum. În plus, anestezicele generale administrate femeilor însărcinate poate creşte riscul de avort.

Pentru reducerea riscului apariţiei acestor reacţii adverse, pentru scurtarea inducţiei şi pentru obţinerea unui confort chirurgical optim, este necesară asocierea anestezicelor generale cu alte categorii de medicamente. Pentru favorizarea unei inducţii rapide şi plăcute, cu fenomene de excitaţie minime, se utilizează unele anestezice generale intravenoase, care induc rapid o anestezie superficială, fără efecte neplăcute. Dintre acestea, sunt de menţionat barbituricele intravenoase (**tiopental** sodic – **pentothal**), benzodiazepinele intravenoase (**midazolam – dormicum, diazepam**), **ketamina** (**ketalar**). În plus faţă de acestea, este necesară o bună pregătire preanestezică pentru calmarea bolnavului (tranchilizante ca diazepam, fenotiazine) şi pentru favorizarea instalării unui somn liniştit (hipnotice ca barbituricele sau benzodiazepinele).

Sunt utile şi medicamente calmante ale durerii, folosite atât intra-, cât şi postoperator, care completează analgezia indusă de anestezice (derivatele opioide cum ar fi **morfina**, **petidina – mialgin**). Parasimpatoliticele (anticolinesterazicele) cum ar fi **atropina** sau **butilscopolamina** (**scobutil**) sunt necesare pentru contracararea reflexelor vagale ce induc bradicardie sau hipotensiune intraoperator sau pentru atenuarea hipersecreţiei bronşice şi salivare produsă de intubaţie. Pentru

combaterea aritmiilor şi controlul tensiunii arteriale se pot folosi betablocante (**propranolol**) sau alte medicamente specifice. De asemenea, se asociază aproape în toate cazurile substanţe **curarizante** (**pancuroniu – pavulon** sau **suxametoniu**) în scopul obţinerii unei cât mai bune relaxări musculare, la doze relativ mici de anestezic general.

După calea de administrare, anestezicele generale sunt inhalatorii şi intravenoase.

Anestezicele generale inhalatorii sunt lichide volatile sau gaze. Unele sunt hidrocarburi halogenate (**halotan**), eteri halogenaţi (**enfluran, izofluran, metoxifluran**) sau gaze (**protoxid de azot**). Administrarea acestora se face pe cale inhalatorie fie în circuit deschis (se aplică lichidele volatile pe mască), fie în circuit semiînchis sau închis (se intubează bolnavul şi se conectează la un aparat de anestezie).

Pentru inducţia anesteziei iniţial se injectează intravenos un anestezic barbituric, iar pentru obţinerea unei analgezii mai bune se asociază un opioid. Pentru o mai bună relaxare musculară se asociază un curarizant în doză mică.

Protoxidul de azot se utilizează mai ales pentru suplimentarea altor anestezice generale, deoarece realizează o anestezie insuficientă la concentraţiile folosite (70%).

Anestezicele generale intravenoase produc rapid o anestezie superficială, fără fenomene neplăcute, cu revenire rapidă din anestezie. Acest fapt se datorează liposolubilităţii lor foarte mari şi difuziunii rapide în ţesuturile bogat vascularizate din creier şi redistribuirii tot atât de rapide în ţesutul muscular şi adipos. Induc pierderea cunoştinţei cu revenire rapidă, după maxim 20 de minute. Pentru menţinerea anesteziei se introduc în perfuzie intravenoasă. Sunt utilizate, în general, pentru inducerea anesteziei care apoi se completează cu anestezice inhalatorii, analgezice sau curarizante. Se mai pot folosi ca anestezice unice pentru intervenţii minore (reduceri de fracturi, manevre endoscopice, procedee investigaţionale şi terapeutice în obstetrică – ginecologie, chirurgie etc.), ca şi pentru controlul unor stări convulsive.

Cei mai importanţi reprezentanţi ai grupei sunt **barbituricele** cu acţiune de foarte scurtă durată (**tiopental sodic – pentothal, metohexital sodic – brevital**), **benzodiazepinele** (**diazepam, midazolam, lorazepam**), **ketamina** (**ketalar**), care este înrudită chimic cu petidina, analgezic opioid, precum şi **propofolul**. Acesta din urmă, datorită efectului său de scurtă durată şi reacţiilor adverse minime, se poate utiliza ca anestezic unic pentru inducerea şi menţinerea anesteziei, inclusiv în condiţii ambulatorii.

III.2. Anestezicele locale

Anestezicele locale acţionează pe formaţiunile nervoase. Ele sunt capabile să determine pierderea reversibilă a senzaţiei dureroase pe anumite zone. Aceste zone corespund topografic fibrelor nervoase anesteziate. La doze uzuale nu este influenţată starea de conştienţă, nici funcţiile vitale.

Anestezia locală este utilă pentru realizarea intervenţiilor chirurgicale mici, de scurtă durată, a unor manevre endoscopice sau pentru calmarea temporară a unor dureri localizate.

Anestezicele locale blochează transmiterea impulsului nervos prin scăderea permeabilităţii membranelor neuronale la ionii de sodiu şi împiedicarea consecutivă a depolarizării membranare.

După modul şi locul de administrare, anestezia locală poate fi de suprafaţă (de contact), prin infiltraţie, strat cu strat şi de conducere sau regională.

Anestezia de suprafaţă sau **de contact** constă în aplicarea anesteziculuí local direct pe piele sau mucoase. În general, anestezia este mai eficientă în aplicarea direct pe mucoase, deoarece substanţa difuzează mai rapid până la nivelul terminaţiilor nervoase senzitive. Pe pielea intactă însă, eficacitatea este minimă datorită grosimii epidermului. Există creme cu substanţe anestezice (EMLA) care necesită o perioadă de contact cu pielea de minim 30 minute pentru a se obţine un oarecare efect. La fel se întâmplă şi în cazul spray-urilor cu **lidocaină** (**xylocaine spray** 10%) care sunt utile pentru intervenţii foarte uşoare în dermatologie, mai ales la copii, sau pentru uşurarea durerii în cazul unor procedee de toaletă locală, debridare a plăgilor sau efectuare a unei injecţii. Aceste preparate au însă o eficacitate crescută în aplicare pe mucoasa bucală, faringiană, esofagiană, traheobronşică, conjunctivală sau genitourinară.

Anestezia prin infiltraţie constă în injectarea soluţiei anestezice în piele sau subcutanat, strat cu strat. Realizează o insensibilitate localizată în general în vecinătatea zonei injectate şi permite intervenţii chirurgicale mici, în zona respectivă (ex.- electrocauterizări, aplicaţii laser, excizia unor leziuni cutanate, biopsii cutanate etc.).

Anestezia de conducere sau **regională** se face prin injectarea anesteziculuí în imediata apropiere a unei formaţiuni nervoase mai mari. Aceasta poate fi un trunchi sau un plex nervos (**anestezie tronculară** sau **plexală**). Se realizează astfel un bloc nervos cu insensibilizarea sau chiar paralizia motorie a zonei situate distal de locul administrării.

Prin injectarea soluţiei anestezice în lichidul cefalo-rahidian (LCR) şi anume în spaţiul subarahnoidian, de obicei dintre a 3-a şi a 4-a vertebră lombară, se obţine **anestezia spinală** sau **rahidiană**. Prin introducerea anesteziculuí în spaţiul epidural, tot în zona lombară, se obţine **anestezia epidurală.** Aceste ultime două tipuri de anestezii regionale permit efectuarea de intervenţii chirurgicale mai ample, de obicei în teritoriul abdomino-pelvin, genito-urinar şi al membrelor inferioare. În prezent, la majoritatea naşterilor se obţine insensibilitate dureroasă prin anestezie epidurală.

Durata anesteziei locale depinde pe de o parte de timpul cât substanţa anestezică se menţine la locul injectării şi, pe de altă parte, de concentraţia şi doza folosite. Legarea moleculelor anestezice de proteinele tisulare creşte durata efectului local. Fluxul sangvin local abundent (prin vasodilataţie sau prin prezenţa unui proces inflamator) scurtează durata anesteziei locale prin îndepărtarea mai rapidă a moleculelor anestezice de la locul injectării. Din acest motiv, se asociază substanţe vasoconstrictoare (adrenalină, fenilefrină) care prelungesc durata anesteziei locale. Concentraţia soluţiei anestezice trebuie să fie cu atât mai mare cu cât se doreşte un efect de durată mai lungă sau pentru anestezia tronculară, plexală sau rahidiană.

După structura lor chimică, anestezicele locale pot fi amide sau esteri. **Amidele** au potenţă mare sau mijlocie, adică sunt active în concentraţii mici sau medii şi au o durată de acţiune lungă sau medie (între 1 şi 3 ore). Dintre acestea, mai des folosite sunt **lidocaina** (**xilina**), **mepivacaina**, **bupivacaina**, **etidocaina**, **ropivacaina**. Ultima se foloseşte în special în obstetrică, deoarece are toxicitate sistemică şi cardiacă mai mică. **Articaina** se foloseşte mai ales în stomatologie, ca soluţie 4%, cu adaos de adrenalină. **Esterii** au potenţă mică, fiind activi în doze mai mari, au durata de acţiune relativ scurtă (maxim 1 oră) şi prezintă un risc crescut de reacţii alergice. Dintre acestea, este de amintit **procaina** căreia pe lângă efectele sale anestezice locale i s-au descris efecte analgezice, antiaritmice, vasodilatatoare şi chiar biotrofice (este principiul activ din preparatele Gerovital şi Aslavital). Procaina nu se administrează la copiii sub 3 ani. De asemenea, nu se injectează în ţesuturile infectate, pe de o parte datorită slabei eficacităţi, dar şi a riscului favorizării infecţiei.

Alt anestezic local esteric este **tetracaina**, activă în aplicaţii pe mucoase şi, care se foloseşte exclusiv topic, în aplicaţii pe piele şi mucoase lezate, sub formă de creme, unguente, supozitoare hemoroidale, poţiuni pentru uz intern etc.

Cocaina este un alcaloid cu structură esterică, rar folosit în prezent datorită toxicităţii mari, făcând parte din grupa substanţelor stupefiante. Datorită faptului că are în plus şi efect vasoconstrictor, se utilizează în aplicaţii pe mucoase, în anestezia din ORL. Are efect rapid, în 2 - 5 minute, care durează 30 - 45 minute.

La doze uzuale majoritatea anestezicelor locale nu au efecte adverse sistemice semnificative. Fenomene toxice pot apărea la doze mari, în aplicarea pe mucoase inflamate sau în injectare accidentală pe cale intravenoasă. Pot apărea iniţial senzaţii de frig, amorţeală perioralã şi a limbii, presiune frontală şi senzaţie de cap gol. Determină o stimulare a sistemului nervos central, cu stare de nelinişte, excitaţie psihomotorie, tremor, confuzie, delir, chiar convulsii. Ulterior apare o deprimare centrală cu somnolenţă, incoordonare motorie, hiperreflexivitate, pierderea cunoştinţei şi chiar comă. Se poate utiliza bicarbonat de sodiu sau diazepam, pentru combaterea convulsiilor.

Anestezicele locale, mai ales cele cu structură esterică, pot provoca relativ frecvent reacţii alergice, cu prurit, erupţii urticariene diverse. Acestea pot fi şi mai grave mergând până la dispnee şi chiar şoc anafilactic. De aceea, este obligatorie testarea prealabilă a sensibilităţii, mai ales la persoanele cu teren alergic.

III.3. Sedativele, hipnoticele şi anxioliticele

Aceste substanţe produc o deprimare nespecifică a sistemului nervos central, dependentă de doză.

După administrarea în doze mici, ele au în general un efect sedativ, liniştitor, calmant, însoţit uneori de o stare de somnolenţă. La doze mai mari au efect hipnotic, adică de favorizare a instalării şi de prelungire a duratei somnului fiziologic. La doze foarte mari pot da somn anestezic sau narcotic, aşa cum se întâmplă după administrarea anumitor barbiturice pe cale intravenoasă, iar la doze toxice pot determina moarte, prin afectarea centrilor bulbari respiratori şi cardiaci.

Efectul sedativ al acestor substanţe le face utile în combaterea multor manifestări anxioase din diferite nevroze sau din afecţiuni în care componenta psihosomatică este importantă în declanşarea şi întreţinerea bolii (ex.: ulcerul gastroduodenal, crizele anginoase, hipertensiunea arterială, psoriazisul etc.). De asemenea, medicamentele sedative sunt des folosite pre- sau postoperator pentru a calma bolnavul, a favoriza instalarea somnului şi a relaxa musculatura striată contractată ca urmare a unor stări de tensiune psihică.

Efectul hipnotic este util bolnavilor cu stări de insomnie acută sau cronică, caracterizate fie prin deficit de instalare a somnului, fie printr-un somn scurt, neodihnitor, cu un număr mare de treziri peste noapte. În funcţie de tipul de insomnie se pot folosi substanţe cu durată de acţiune scurtă sau medie (2 - 6 ore), utile la persoanele care adorm greu sau substanţe cu durată mai lungă de acţiune (8 ore sau mai mult), utile mai ales celor care au un deficit de menţinere a somnului. Acţiunea hipnotică se datorează cel mai probabil deprimării nespecifice a activităţii sistemului reticulat activator ascendent (SRAA), cu reducerea procesului de vigilenţă corticală.

Pe lângă efectele benefice, care determină o utilizare pe scară largă a acestei clase de medicamente, sedativ-hipnoticele pot avea multe efecte nedorite, care decurg în cele mai multe cazuri din folosirea lor abuzivă, pe perioade lungi de timp şi necontrolat. Din aceste cauze, eliberarea lor din farmacii se face în urma unei prescripţii medicale, care în general nu se poate repeta decât după un nou consult medical. Toate aceste măsuri se iau deoarece folosirea îndelungată a sedativ-hipnoticelor, în special în doze mari, poate da o stare de dependenţă asemănătoare celei produse de alcool. **Dependenţa** este atât **psihică** cât şi **fizică**, cu nevoia de a-şi administra în mod repetat medicamentul pentru a obţine starea de linişte sau somnul dorit. La întreruperea bruscă a medicaţiei apare **sindromul de abstinenţă**, caracterizat printr-o stare de agitaţie, anxietate, nervozitate, insomnie, somn neodihnitor cu coşmaruri. Intensitatea acestui sindrom este variată şi ea este mai mare pentru hipnoticele cu durată scurtă de acţiune, deoarece ele se elimină mai repede din sânge. În cazul apariţiei acestui sindrom de abstinenţă, este necesară reluarea tratamentului hipnotic, iar ulterior întreruperea lui treptată şi nu bruscă.

Administrarea zilnică de sedativ-hipnotice poate dezvolta şi o stare de **toleranţă**, adică de obişnuinţă. Aceasta este datorată fie micşorării sensibilităţii neuronale, fie metabolizării mai rapide, aşa cum se întâmplă în cazul barbituricelor. Această toleranţă face ca efectul hipnotic să scadă în intensitate după 1-2 săptămâni de tratament neîntrerupt, necesitând creşterea treptată a dozelor pentru a obţine efectul dorit.

Pe lângă aceste aspecte legate de intoxicaţia cronică, sedativele pot determina diminuarea performanţelor psihomotorii, cu îngreunarea activităţilor care presupun atenţie şi precizie. După folosirea de hip-

notice, mai ales din cele cu durată mai lungă de acţiune pot apărea, la trezire şi în prima parte a zilei, stări de oboseală, ameţeli sau buimăceală. În cazul folosirii lor îndelungate, aceste simptome se cronicizează. În plus, sunt unele persoane, în special vârstnicii sau bolnavii debilitaţi, care pot prezenta **reacţii paradoxale**, cu fenomene de excitaţie, iritabilitate sau pot apărea chiar episoade confuzive.

Datorită acestor efecte deprimante centrale, sedativ-hipnoticele nu se administrează persoanelor care desfăşoară activităţi ce necesită o atenţie crescută, cum ar fi conducătorii auto sau cei ce mânuiesc maşini de precizie. De asemenea, este **contraindicată asocierea lor cu băuturi alcoolice sau cu alte deprimante ale sistemului nervos central**, datorită fenomenelor de potenţare a efectelor deprimante.

Aşa cum s-a menţionat şi la începutul capitolului, majoritatea substanţelor din această clasă au efecte sedative la doze mici şi efecte hipnotice la doze mai mari. Totuşi, sunt medicamente al căror efect deprimant central este de mică intensitate, motiv pentru care nu se folosesc decât ca **sedative**. Printre acestea se numără **bromurile**, medicamente folosite de mulţi ani pentru efectul lor sedativ, dar puţin recomandate în prezent datorită profilului lor farmacologic nefavorabil. Există şi o serie de preparate vegetale, benefice uneori în stările de isterie şi de hiperexcitaţie, de multe ori prin efect placebo. Dintre acestea, sunt de menţionat extractele de **Valeriana**, **Passiflora**, **Crataegus**, care se administrează sub formă de comprimate, soluţii, siropuri etc.

Cele două clase mari de substanţe care au atât efecte sedative, cât şi hipnotice, precum şi alte utilizări clinice sunt **benzodiazepinele** şi **barbituricele**.

Benzodiazepinele au atât efect **sedativ** cât şi **tranchilizant – anxiolitic**, adică înlătură nervozitatea, anxietatea precum şi unele simptome asociate acestora, cum ar fi emotivitatea crescută, astenia, chiar insomnia. Uneori sedativele şi tranchilizantele pot favoriza instalarea somnului prin simpla înlăturare a stării de tensiune psihică şi de anxietate. În plus, la doze terapeutice, unele benzodiazepine cum ar fi **nitrazepamul**, **flurazepamul**, **flunitrazepamul** şi **triazolamul** au efecte **hipnotice** rapide şi de durată medie (6 - 8 ore), realizând un somn asemănător somnului fiziologic. Pe lângă aceste indicaţii, benzodiazepinele au efect **miorelaxant central** determinând relaxarea musculaturii striate, efect util în diferite stări spastice din afecţiuni neurologice sau reumatice. Unele benzodiazepine (**diazepam**, **clonazepam**) au şi efect **anticonvulsivant** (vezi capitolul III.7). Benzodiazepinele se pot folosi şi **în pregătirea preanestezică** sau **îngrijirea postoperatorie,** în

pregătirea manevrelor endoscopice sau în **alcoolismul acut**. Multe benzodiazepine se folosesc ca **anxiolitice**, pentru că înlătură starea de anxietate şi liniştesc bolnavul, de aceea se mai numesc şi tranchilizante. Ele se pot folosi şi în timpul zilei, deoarece la dozele utilizate sunt foarte puţin sedative, deci nu deprimă major performanţele psihomotorii. În plus, pot să inducă somnul la bolnavii care au insomnii datorate unor stări de anxietate sau nelinişte. Dintre benzodiazepinele folosite ca anxiolitice sunt de menţionat **clordiazepoxidul**, **diazepamul**, **oxazepamul**, **medazepamul**, **alprazolamul** (**xanax**).

Benzodiazepinele se fixează pe receptorii membranari $GABA_A$, facilitând acţiunea acidului gamaaminobutiric (GABA).

Pe lângă **efectele nedorite** comune clasei sedativ-hipnoticelor, descrise în introducerea capitolului, este de menţionat că benzodiazepinele pot induce, mai ales la vârstnici, **reacţii paradoxale**, cu anxietate, iritabilitate, agitaţie motorie, chiar stări confuzionale. Au efect deprimant puternic asupra centrului respirator bulbar, de aceea se folosesc cu prudenţă la persoanele cu afecţiuni respiratorii, ale sistemului nervos central, la vârstnici şi la nou-născuţi, mai ales prematuri, la care imaturitatea centrului respirator poate genera probleme grave. Este total **contraindicată asocierea lor cu băuturile alcoolice**, deoarece îşi potenţează reciproc efectul deprimant central. Administrarea la femeile gravide se face cu prudenţă.

Barbituricele sunt derivaţi ai acidului barbituric care sunt utilizate în doze progresiv crescânde pentru acţiunea lor sedativă, hipnotică sau anestezică generală. În doze mici, datorită efectului **sedativ**, liniştitor, sunt utile în diferite stări de agitaţie psihomotorie, însoţite sau nu de anxietate sau nervozitate sau ca medicaţie adjuvantă în afecţiuni care necesită sedare, cum ar fi hipertensiunea arterială, ulcerul gastroduodenal, colonul iritabil, stările de hipertiroidism, sindroamele nevrotice de cauze diverse. În doze mai mari pot fi folosite ca **hipnotice** în insomnii şi ca premedicaţie în anesteziologie. Au totuşi dezavantajul că induc un somn diferit de cel fiziologic, prin scurtarea duratei şi numărului fazelor de somn rapid. Din aceste considerente, nu se administrează în cure lungi, de peste 10-14 zile, şi nu se opreşte brusc tratamentul, deoarece poate apărea un somn neodihnitor cu coşmaruri şi tulburări psihice şi de afect. În prezent, se preferă ca hipnotice fie benzodiazepinele, fie alte medicamente de generaţie mai nouă. Unele barbiturice, precum fenobarbitalul, au efecte **anticonvulsivante**, fiind utile ca antiepileptice sau în alte stări convulsive din hipertermie, tetanos, eclampsie etc. (vezi capitolul III.7).

Majoritatea barbituricelor au **efect inductor asupra enzimelor microzomiale** şi a altor enzime hepatice, în sensul că le creşte acestora activitatea metabolizantă. Consecutiv va fi stimulată metabolizarea hepatică a unor medicamente administrate concomitent, cu reducerea eficacităţii lor. De asemenea, este crescută acţiunea glucuroniltransferazei hepatice şi cantitatea de proteină Y, cu creşterea metabolismului sărurilor biliare şi efect coleretic. Din aceste considerente, fenobarbitalul este util în profilaxia şi tratamentul icterului nuclear al nou-născutului sau al altor ictere cu hiperbilirubinemie neconjugată.

Reacţiile adverse ale barbituricelor sunt comune clasei sedativ-hipnoticelor, fiind prezentate pe larg în introducerea acestui capitol. Pe lângă acestea, barbituricele pot da **reacţii alergice** sub formă de dermatite sau pot declanşa crize de porfirie hepatică acută la bolnavii suferind de această afecţiune. În doze foarte mari, folosite uneori în scop suicidar, determină comă, cu deprimarea respiraţiei şi a circulaţiei şi chiar moarte. În funcţie de timpul scurs de la ingestia drogului se pot aplica diferite metode terapeutice: provocarea vomei, cu sau fără spălături gastrice, menţinerea respiraţiei prin intubaţie, aspirarea secreţiilor, la nevoie chiar respiraţie artificială, susţinerea circulaţiei prin perfuzie cu soluţii cristaloide sau substituenţi coloidali, alcalinizarea urinii, care favorizează eliminarea barbituricelor, diureză osmotică (manitol) etc.

Datorită faptului că trec rapid în sângele fetal şi sunt secretate în laptele matern, barbituricele sunt în general **contraindicate** femeilor gravide sau care alăptează.

Dintre substanţele folosite, sunt de menţionat cele cu durată de acţiune medie sau scurtă (între 2 şi 7 ore) ca **amobarbitalul** sau **ciclobarbitalul** şi cele cu durată lungă de acţiune (8 ore sau mai mult) ca **fenobarbitalul**.

În prezent, se folosesc relativ des în terapia insomniei două substanţe cu proprietăţi hipnotice asemănătoare benzodiazepinelor. Acestea sunt **zolpidemul** (**stilnox**) şi **zopiclona** (**imovane**), care induc un somn de calitate, asemănător celui fiziologic, de durată medie, aproximativ 6 ore. Ele prezintă un risc relativ mic de a induce dependenţă după utilizare îndelungată, în comparaţie cu benzodiazepinele şi barbituricele. Aceste medicamente se administrează cu o jumătate de oră înainte de culcare, iar dozele se înjumătăţesc de obicei la vârstnici şi la cei cu afecţiuni hepatice.

Alcoolul etilic sau **etanolul** este o substanţă sedativ-hipnotică care însă nu se mai foloseşte în prezent ca medicament, având doar interes toxicologic. În practică se întâlneşte intoxicaţia acută sau **beţia acută** şi intoxicaţia cronică sau **alcoolismul**. În caz de utilizare cronică dezvoltă dependenţă, ca orice drog. În intoxicaţia acută se administrează perfuzii cu glucoză şi se susţin funcţiile vitale. Etilismul cronic se asociază cu multe alte afecţiuni cronice, cum ar fi ciroza hepatică, ulcerul, afecţiunile vasculare periferice, tulburările psihice. La oprirea bruscă a administrării etanolului poate apărea sindromul de abstinenţă *(delirium tremens)* caracterizat prin simptome de agitaţie psihomotorie, ameţeli, stări confuzive, chiar acte antisociale. În aceste situaţii se înlocuieşte alcoolul cu substanţe sedativ-hipnotice şi se continuă cu interzicerea consumului ulterior de alcool. În cazul alcoolicilor cronici, se utilizează **disulfiram** (**antalcool**), în mediu spitalicesc. Acesta determină un fel de aversiune la etanol. Dacă persoana consumă alcool în timp ce ia disulfiram apar manifestări foarte neplăcute, care obligă practic persoana în cauză să renunţe la alcool.

III.4. Antipsihoticele

Antipsihoticele, aşa cum le spune şi numele, sunt utilizate în tratamentul **psihozelor**, cum ar fi schizofrenia, paranoia, psihoza maniaco-depresivă. Efectul lor se manifestă prin înlăturarea unor manifestări psihice severe ca iluziile patologice, halucinaţiile, ideile delirante şi delirul, autismul, catatonia. Beneficiul terapeutic este evident după 3 săptămâni de tratament şi devine maxim după 2 - 6 luni. Pe lângă acest **efect antipsihotic**, care este de fapt acţiunea lor terapeutică cea mai importantă şi pentru care sunt utilizate în bolile psihiatrice grave, antipsihoticele mai au şi alte efecte, unele considerate reacţii adverse. În acest sens, este de menţionat **efectul sedativ,** benefic la bolnavii psihici agitaţi şi agresivi, deoarece induce o scădere marcată a agresivităţii. În paralel cu acesta apar şi fenomene nedorite, printre care cel mai important şi cu consecinţe neplăcute pe termen lung este **sindromul extrapiramidal** care este aproape întotdeauna prezent la dozele mari utilizate. Acesta se manifestă prin fenomene motorii asemănătoare bolii Parkinson (tremor, rigiditate cu hipokinezie, mers ebrios, amimie, sialoree). Uneori apar alte tipuri de manifestări motorii ca acatisia, caracterizată prin nelinişte şi agitaţie motorie sau reacţiile distonice cum ar fi extensia cefei, crize oculogire, torticolis, protruzia limbii. Aceste manifestări sunt de obicei reversibile la oprirea tratamentului, diminuează ca intensitate în timp şi pot fi tratate cu medicamente anticoli-

nergice centrale, cum ar fi trihexifenidilul (romparkin). Un număr însemnat de bolnavi, după mai mulţi ani de tratament, pot prezenta **fenomene de diskinezie tardivă**, care sunt destul de severe şi, în general, sunt ireversibile.

Alte reacţii induse de antipsihotice sunt **fenomenele vegetative** care, de cele mai multe ori, au consecinţe neplăcute. Una din reacţiile adverse, care poate provoca accidente, este hipotensiunea arterială, care are caracter ortostatic, adică apare când bolnavul se ridică brusc din pat. De aceea, bolnavul trebuie sfătuit, în măsura în care poate înţelege, să se ridice lent din pat, pentru a nu cădea şi a se accidenta. În plus faţă de acestea, majoritatea antipsihoticelor au efecte de tip atropinic (vezi capitolul II.1). Un alt efect de tip vegetativ este **efectul antivomitiv**, care poate fi favorabil în anumite situaţii clinice. Această acţiune antiemetică poate fi folosită terapeutic, mai ales pentru că apare la doze mici, care nu dau în general reacţiile nedorite menţionate anterior. Este influenţat favorabil răul de mişcare, senzaţia de vomă din sindromul Ménière, precum şi alte vărsături de cauză vestibulară.

Un exemplu de medicament cu structură chimică asemănătoare neurolepticelor, dar care se utilizează exclusiv în scop antivomitiv este **proclorperazina (emetiral)**. De asemenea, un neuroleptic fenotiazinic larg folosit, mai ales în trecut, este **clorpromazina** (**clordelazin**- cp., **plegomazin**-fiole) care în doze mici (25-150 mg pe zi) are efect antivomitiv şi, în doze mult mai mari, se foloseşte ca antipsihotic, în tratamentul schizofreniei precum şi al altor psihoze.

Dintre reacţiile adverse din sfera **endocrină** este de menţionat efectul de **creştere a secreţiei de prolactină**. Acest efect este de nedorit mai ales la bărbaţi deoarece provoacă ginecomastie, scăderea libidoului şi a potenţei sexuale. La femei determină angorjarea sânilor, galactoree, oligomenoree. Uneori această acţiune poate fi utilizată terapeutic, şi anume în cazul mamelor care alăptează, pentru a le creşte secreţia lactată.

Toate acţiunile menţionate anterior, fie că sunt favorabile, în speţă **efectul antipsihotic** şi uneori **efectul sedativ** sau nefavorabile, cum ar fi **sindromul extrapiramidal, vegetativ şi endocrin**, caracterizează aşa-numitul **sindrom neuroleptic**. Pornind de la această entitate nosologică, antipsihoticele se mai numesc şi **neuroleptice**.

Mecanismul de apariţie a efectului antipsihotic, cât şi a majorităţii reacţiilor adverse este legat de blocarea receptorilor dopaminergici din creierul limbic (acţiune antipsihotică), din sistemul nigro-striat (sindromul extrapiramidal şi alte tulburări motorii) şi respectiv din hipotalamus (efectele vegetative şi endocrine).

Dintre antipsihoticele mai cunoscute şi mai des folosite sunt de menţionat **clorpromazina**, care se utilizează în doze mici ca antivomitiv, iar în doze mari ca antipsihotic, ca tratament de atac sau de întreţinere în diverse psihoze. Deoarece are efect sedativ marcat, este folosită mai ales în psihozele însoţite de agresivitate şi agitaţie, fiind utilizată pe cale injectabilă, în urgenţe, la bolnavii agresivi. Are efect antipsihotic de intensitate moderată.

Există şi alte neuroleptice, cu structură diferită de a clorpromazinei, care au o intensitate mai mare de acţiune, fiind din această cauză numite neuroleptice de tip incisiv. Ele au în general potenţă mare, fiind active în doze mici. În schimb, au dezavantajul că provoacă frecvent sindroame extrapiramidale marcate, cu consecinţe nedorite pentru bolnavi. Dintre acestea, sunt de menţionat substanţe precum **flufenazina (moditen dépôt)** şi **flupentixolul (fluanxol dépôt)**. Acestea sunt forme farmaceutice de tip depozit (retard), care au o durată lungă de acţiune, datorită persistenţei lungi în plasmă după injectarea intramusculară. De aceea, sunt avantajoase la bolnavii care nu cooperează, adică la cei care nu-şi pot lua zilnic comprimatele, sau ca tratament de întreţinere. Un alt neuroleptic incisiv este **haloperidolul**, care are avantajul lipsei practic a efectelor sedative, motiv pentru care se poate administra în timpul zilei, iar activitatea pacientului nu este perturbată.

III.5. Antidepresivele

Depresia este o stare profundă de tristeţe, care afectează aproape 10% din populaţie. Relativ frecvent, depresia este exogenă sau reactivă, fiind indusă de factori patologici (boli organice) sau psihosociali şi familiali. Depresia poate fi şi endogenă, situaţie în care nu se identifică factori externi declanşatori.

Riscul major al bolii depresive, pe lângă celelalte probleme de integrare socio-familială, este legat de suicid, de aceea poate fi considerată o boală cu risc vital, care trebuie tratată în mod obligatoriu.

Medicamentele antidepresive sunt eficace în toate tipurile de depresie, dar sunt esenţiale în depresia endogenă, în care pot ameliora întregul sindrom depresiv (tulburarea profundă a afectului – durerea morală, autoacuzarea, inhibiţia psihomotorie, tulburările de somn, diminuarea apetitului, scăderea libidoului).

Efectul antidepresiv se instalează în general după 2-3 săptămâni de tratament, dar una din manifestările care răspund mai prompt este

abulia. Abulia este o stare caracteristică bolnavului depresiv şi constă în incapacitatea acestuia de a-şi pune în practică ideile de sinucidere. Prin înlăturarea abuliei, în primele săptămâni de tratament cu antidepresive creşte riscul suicidar, deci bolnavii trebuie supravegheaţi foarte atent în acest interval de timp.

Unele antidepresive au efect sedativ şi anxiolitic, de aceea se numesc şi antidepresive sedative, fiind utile în depresiile anxioase, iar altele au efect psihostimulent şi sunt numite antidepresive psihotone.

Antidepresivele pot fi utile şi la copiii cu enurezis nocturn sau la cei cu hiperactivitate şi fobia şcolii. Se mai pot folosi în afecţiuni psihosomatice în care factorul psihic poate favoriza întreţinerea bolii. De asemenea, beneficiază de această terapie cenestopatiile, adică suferinţa declarată de către pacient a unui anumit organ, care apare în lipsa afectării reale a acelui organ.

În practică se folosesc **antidepresivele triciclice**, care pot fi **sedative (amitriptilina, imipramina, doxepina)** sau **psihotone (protriptilina, fenoxetina** etc.). Aceste medicamente sunt de primă alegere în tratamentul afecţiunilor depresive, având eficacitate maximă în special în depresia endogenă. Pe lângă acţiunile la nivel cerebral, de inhibare a recaptării noradrenalinei şi serotoninei în butonul presinaptic, ele au şi efecte parasimpatolitice şi alfa-adrenolitice, care în general sunt responsabile de o serie de **reacţii adverse**. Printre acestea, sunt de menţionat efectele de tip atropinic: uscăciunea gurii, tulburări de vedere, fotofobie, agravarea glaucomului, constipaţie, retenţie de urină la bolnavii cu adenom de prostată. Pot apărea hipotensiune arterială, în special cu caracter ortostatic şi pot afecta toxic inima (tahicardie, aritmii cardiace, creşterea consumului de oxigen al miocardului).

Datorită acestei multitudini de reacţii adverse, în prezent se folosesc mai mult **antidepresivele inhibitoare specifice ale recaptării serotoninei (SSRI)** printre care sunt de menţionat **fluoxetina (prozac), sertralina (zoloft), paroxetina (seroxat), fluvoxamina (fevarin)** etc. Acestea au eficacitate comparabilă cu a antidepresivelor triciclice, dar au mai puţine reacţii adverse, deci sunt mai bine tolerate şi mai uşor de utilizat la anumite categorii de pacienţi.

Există şi o treia categorie de antidepresive, în speţă **inhibitoarele monoaminooxidazelor (IMAO)**, enzime care intervin în metabolizarea, respectiv degradarea noradrenalinei, dopaminei şi serotoninei. Efectul lor este similar cu al antidepresivelor triciclice, dar datorită multiplelor reacţii adverse şi contraindicaţii, sunt puţin folosite, cu excepţia cazurilor care nu au beneficiat de antidepresivele triciclice sau nu pot suporta electroşocul sau electroconvulsiile.

III.6. Antiparkinsonienele

Boala Parkinson se manifestă prin fenomene clinice oarecum caracteristice, cum ar fi tulburările motorii (tremor, rigiditatea musculaturii striate cu hipokinezie şi pierderea finetii mişcărilor voluntare), tulburările de echilibru (mers ebrios, nesigur, amimie) sau tulburările vegetative ca sialoreea. Aceste manifestări clinice sunt datorate deficitului de dopamină de la nivelul corpului striat. Din aceste considerente, medicaţia eficace în boala Parkinson sau în sindroamele parkinsoniene are drept scop creşterea activităţii dopaminergice în sistemul nigrostriat.

Dopamina ca atare nu se poate utiliza deoarece nu străbate bariera hematoencefalică, de aceea se utilizează un precursor al dopaminei, **levodopa**. Totuşi, doar un procent foarte mic, de 1 - 2% din cantitatea de levodopa administrată, ajunge în creier, unde este necesară pentru creşterea disponibilului de dopamină. Din această cauză, levodopa se asociază cu substanţe care inhibă dopadecarboxilaza din periferie, enzima care transformă levodopa în dopamină. Astfel va creşte cantitatea de levodopa care va pătrunde în sistemul nervos central, unde se va transforma în dopamină. Substanţele folosite sunt **carbidopa** sau **benzerazida**, care formează fiecare dintre ele complexe medicamentoase cu levodopa. Aceste combinaţii combat foarte bine simptomatologia bolii Parkinson, având efect manifest după 2-3 săptămâni şi maxim cam după 2 luni de tratament. Din păcate, deoarece în pofida tratamentului continuă procesul patologic specific bolii, de distrugere a neuronilor dopaminergici cerebrali, efectul acestor medicamente se reduce în timp, fapt ce necesită creşterea dozelor şi implicit a **reacţiilor adverse**. Dintre acestea, sunt de menţionat greţuri, vărsături, hipotensiune arterială ortostatică, aritmii cardiace, tulburări neurologice sau psihotice, pentru dozele mari. De asemenea, este bine de ştiut că bolnavii care iau levodopa nu trebuie să primească vitamina B_6 sau piridoxină, deoarece favorizează transformarea levodopei în dopamină în periferie, cu scăderea eficacităţii ei.

Un alt medicament antiparkinsonian, eficace mai ales în formele uşoare şi moderate de boală, este **selegilina**. Ea inhibă monoaminooxidaza B (MAOB), enzima ce degradează dopamina în creier. Se poate da fie la începutul tratamentului maladiei Parkinson, pentru a încetini evoluţia bolii, fie în asociere cu levodopa, pentru a-i potenţa efectul.

Entacapona inhibă catecolortometiltransferaza (COMT), altă enzimă responsabilă de degradarea dopaminei. Are efect modest, asociindu-se de obicei levodopei în tratamentul bolii Parkinson.

Bromocriptina stimulează receptorii D_2 dopaminergici, având un efect de intensitate medie. Se utilizează mai ales pentru scăderea secreţiei de prolactină (vezi capitolul IV.5).

Altă clasă de medicamente utilizate în terapia maladiei Parkinson este cea a **anticolinergicelor**, respectiv a substanţelor care blochează cu oarecare selectivitate receptorii muscarinici din sistemul nervos central. Reprezentantul principal al clasei este **trihexifenidilul (romparkin)** care are efect bun asupra hipertoniei şi sialoreei şi mai puţin asupra altor manifestări clinice din boala Parkinson. Se mai poate folosi pentru tratarea manifestărilor extrapiramidale produse de neuroleptice, medicamente folosite în tratamentul psihozelor (vezi capitolul III.4).

Reacţiile adverse ale trihexifenidilului se datorează acţiunilor parasimpatolitice periferice ale acestuia, fiind asemănătoare celor produse de atropină (uscăciunea gurii, care poate fi considerată favorabilă pentru combaterea sialoreei, tulburări de vedere, agravarea glaucomului, constipaţie, tulburări de micţiune, mai ales la bărbaţi).

III.7. Anticonvulsivantele

Convulsiile sunt contracţii tonice, clonice sau tonico-clonice, generalizate sau localizate, ale musculaturii striate, care sunt datorate unor descărcări sincrone, paroxistice, ale neuronilor cerebrali. Crizele convulsive pot fi generalizate, caz în care se însoţesc de pierderea cunoştinţei sau parţiale, care pot evolua cu sau fără pierderea cunoştinţei. Există **crize majore** (marele rău epileptic sau **grand mal**) care sunt de o gravitate mai mare, fiind manifestate prin contracţii generalizate pe fond de pierdere a cunoştinţei, cu căderea bolnavului. Alte **crize minore** sau **absenţe** (micul rău epileptic sau **petit mal**) nu sunt însoţite de convulsii, ci se manifestă sub forma întreruperii bruşte a activităţii obişnuite, cu pierderea bruscă a contactului cu mediul exterior.

În majoritatea cazurilor, crizele convulsive apar în cadrul epilepsiei, maladie al cărei unic tratament o reprezintă medicamentele anticonvulsivante sau antiepileptice. Există şi alte situaţii în care pot apărea crize convulsive, cum ar fi convulsiile febrile ale copiilor mici, convulsiile din meningite, encefalite, tumori cerebrale, tulburări metabolice grave sau convulsiile toxice, produse de diverse substanţe chimice.

Medicamentele anticonvulsivante au rolul de a preveni apariţia sau de a opri crizele convulsive din epilepsie. Ele sunt eficace pe cale orală, fiind folosite pe această cale pentru tratamentul cronic al epilepsiei, în funcţie de tipul crizelor. Tratamentul se începe cu un singur

medicament, la care se pot adăuga şi altele, în funcţie de evoluţia clinică a bolii. Terapia este de lungă durată, uneori putând ţine toată viaţa bolnavului. Reducerea dozelor sau suprimarea administrării unui medicament se fac treptat, câteodată acest lucru fiind posibil la 3 - 5 ani de la ultima criză. În crizele convulsive sau în starea de rău epileptic se foloseşte un antiepileptic administrat injectabil, intramuscular sau intravenos. Dintre medicamentele folosite în **urgenţe** sunt de menţionat diazepamul, care se dă pe ambele căi injectabile sau **fenobarbitalul**, care şi el se poate administra intravenos sau intramuscular, cu excepţia preparatului românesc, care se dă doar intramuscular. Alte tipuri de medicamente se utilizează în terapia **cronică** în funcţie de tipul de epilepsie. Astfel, în crizele majore şi în convulsiile tonico-clonice se administrează cel mai frecvent **carbamazepină**, **fenitoină** şi mai rar **fenobarbital**, datorită efectului său sedativ diurn. În crizele minore este indicată mai ales **etosuximida** sau **acidul valproic**, ultimul cu spectru larg, putând fi folosit în aproape toate tipurile de epilepsie.

Convulsiile din afara epilepsiei se tratează cel mai frecvent cu fenobarbital, dar şi cu diazepam.

Medicamentele antiepileptice prezintă multiple **reacţii adverse**, datorate pe de o parte substanţei active ca atare, cât şi utilizării acesteia pe termen lung. Unele dintre antiepileptice au ca efect nedorit **sedarea**. Dintre acestea sunt de menţionat fenobarbitalul, primidona, diazepamul şi mai puţin carbamazepina. Avantajul este că în timp apare toleranţă la acest efect sedativ, cu reducerea lui treptată. De asemenea, medicamentele antiepileptice pot determina în timp tulburări mintale, nistagmus, diplopie, ataxie. Multe substanţe antiepileptice cum ar fi fenobarbitalul, primidona, fenitoina, carbamazepina au **efecte inductoare enzimatice**. Din aceste motive ele grăbesc metabolizarea, respectiv eliminarea din organism a medicamentelor administrate concomitent precum şi a unor substanţe, cum ar fi vitaminele B, D şi K, cu risc de hipovitaminoză cronică. Efectele acestor hipovitaminoze cronice sunt manifestate clinic prin anemie megaloblastică (deficit de acid folic şi/sau vitamină B_{12}), osteoporoză sau osteomalacie (deficit de vitamina D), fenomene hemoragipare (deficit de vitamină K).

Nu în ultimul rând trebuie luat în consideraţie riscul teratogen al acestor medicamente, în special al carbamazepinei sau acidului valproic. Totuşi, având în vedere că epilepsia este ea însăşi teratogenă, se consideră că la femeia gravidă nu trebuie întrerupt tratamentul antiepileptic, dar este bine să se administreze dozele minime eficace. În plus, este necesară evitarea administrării substanţelor cu riscul tera-

togen cel mai mare în primul trimestru de sarcină, în special între zilele 20 şi 40. Cele mai sigure antiepileptice de utilizat în timpul sarcinii sunt carbamazepina şi fenobarbitalul.

III.8. Miorelaxantele

Miorelaxantele sunt medicamente care relaxează musculatura striată spastică. Prin spasme se înţelege o creştere a tonusului musculaturii striate, care poate fi consecinţa amplificării reflexului de întindere (miotatic) sau a unor reflexe nociceptive pornite din diverse ţesuturi. Acestea sunt generate de fenomene iritative de la nivelul pielii, articulaţiilor, muşchilor sau viscerelor. Un exemplu foarte des întâlnit este contractura paravertebrală antalgică reflexă de cauză vertebrală, care accentuează durerea vertebrală prin compresia rădăcinilor nervoase la nivel intervertebral. Alte spasme musculare pot fi reactive, posttraumatice, postinflamatorii sau pot apărea în diverse boli neurologice, cum ar fi leziunile vechi de neuron motor central sau scleroza laterală amiotrofică.

Miorelaxantele au beneficii clinice semnificative în stările spastice dureroase şi în special în contractura reactivă, atunci când spasmul muscular grevează motilitatea. În aceste condiţii, prin înlăturarea contracturii spastice este redată funcţia normală a musculaturii. În general, se consideră că eficacitatea lor terapeutică reală este modestă, ea crescând prin utilizarea de doze mari, care sunt grevate însă de reacţii adverse. Dintre acestea, unele efecte nedorite apar chiar la doze terapeutice pentru anumite clase de miorelaxante. Ele pot da sedare şi chiar somnolenţă la doze mai mari, stări de astenie, de oboseală. Rareori pot afecta chiar capacitatea funcţională motorie musculară.

Asocierea miorelaxantelor cu substanţe cu efect analgezic şi antiinflamator este avantajoasă, deoarece cele două clase de substanţe îşi potenţează reciproc efectele benefice.

Majoritatea miorelaxantelor acţionează prin intermediul sistemului nervos central, la nivelul măduvei, inhibând reflexele spinale mono- sau polisinaptice, sau supramedular pe scoarţa cerebrală, creierul limbic sau nucleii subcorticali. Această clasă de substanţe care acţionează pe sistemul nervos central se numesc **miorelaxante centrale**. În cadrul lor, cel mai utilizat este **diazepamul**, care este o benzodiazepină cu efecte anxiolitice, sedative şi anticonvulsivante. Efectul său

miorelaxant este foarte intens şi, datorită faptului că se asociază şi cu un efect anxiolitic, poate fi utilizat în stările de tensiune nervoasă, psihică, însoţite de o hipertonie musculară reactivă. Diazepamul poate fi util la bolnavii cu stări spastice prin leziuni spinale, la hemiplegici, la copiii cu infirmitate motorie cerebrală sau la bolnavii cu spasme flexoare intermitente dureroase. Pot fi influenţate favorabil şi spasmele reactive, de natură reumatică, din spondiloza lombară sau cervicală, torticolis etc. Se începe tratamentul cu doze mici – 2 mg de 2 ori pe zi, care se cresc progresiv, în funcţie de rezultatul terapeutic.

Baclofenul este un alt miorelaxant central care acţionează, ca şi diazepamul, pe receptorii GABA, cu inhibarea reflexelor spinale mono- şi polisinaptice. În plus, poate să aibă şi un efect analgezic propriu, util în durerile ce însoţesc spasmele musculare. Provoacă sedare, uneori deprimare centrală marcată şi în caz de supradozaj, hipotonie musculară, până la comă.

Clorzoxazona (paraflex), mefenezina (myocuran), tolperisona (mydocalm) au efect miorelaxant slab. Sunt indicate pentru combaterea spasmelor musculare reactive de cauză reumatică (lombalgii, torticolis acut, contractură reflexă în artroză, artrite, periartrite) sau de cauză posttraumatică (luxaţii, fracturi, rupturi musculare). Sunt utilizate pentru uşurarea recuperării la bolnavii cu sechele neurologice, reumatice, traumatice. Au efecte nedorite minore.

O altă modalitate de acţiune a miorelaxantelor este la nivel periferic, direct asupra fibrei musculare striate spastice. **Dandrolenul** este miorelaxantul periferic care are un efect destul de intens. Este util la bolnavii cu spasticitate musculară marcată de origine piramidală (hemiplegici, paraplegici, scleroză în plăci), mai ales când motricitatea reziduală este bună şi spasticitatea împiedică readaptarea funcţională. De asemenea, poate fi utilizat pentru combaterea rigidităţii musculare din sindromul de hipertermie malignă, indus de unele anestezice generale. Este un medicament de rezervă, pentru situaţiile care nu răspund la celelalte tratamente.

III.9. Analgezicele opioide

Analgezicele sunt medicamente care combat durerea. Opioidele sau opiaceele sunt substanţe chimice prezente în **opiu** care, la rândul său, se extrage din capsulele de **mac alb** *(Papaver somniferum)*.

Morfina este prototipul clasei opioizilor, fiind un alcaloid fenantrenic prezent în opiu în concentraţie de 10%. Alături de morfină, în opiu se găseşte şi **codeina**, care are şi ea proprietăţi analgezice, însă inferioare ca intensitate faţă de morfină.

Cel mai important efect al morfinei, care îi determină de fapt şi utilizările clinice, este cel **analgezic**. Acest efect este de intensitate foarte mare, fiind superior efectului celorlalte analgezice existente în prezent în practica medicală. Este interesată în principal durerea cronică, de durată, care este însoţită frecvent de o componentă emoţională puternică. Acţionează mai ales asupra implicaţiilor afective ale durerii, reducând starea de panică şi anxietatea însoţitoare. În plus, morfina are un **efect anxiolitic** puternic alături de un **efect sedativ,** liniştitor, însoţit de o senzaţie de ameţeală. Alături de acestea poate apărea şi o stare de confuzie, cu caracter neplăcut, numită **disforie**. Prin utilizare repetată a morfinei, bolnavul începe să trăiască o stare specială de bine, cunoscută sub numele de **euforie.** Această stare deosebită, alături de alte acţiuni psihice considerate favorabile sau plăcute de către utilizatori (înlăturarea anxietăţii, creşterea capacităţii de imaginaţie etc.), imprimă o dorinţă imperioasă de a-şi administra drogul în mod repetat. Această utilizare repetată, care în timp devine imperios necesară, stă la baza dependenţei de morfină, a toxicomaniei.

Datorită efectului analgezic foarte intens, morfina precum şi alţi opioizi sunt **indicaţi** în tratamentul durerilor puternice care nu au răspuns la alte mijloace terapeutice. Indicaţia principală a opiaceelor sunt durerile cronice, de lungă durată, ale bolnavilor neoplazici. În aceste cazuri este bine ca opioidul să se administreze pe cale orală în mod continuu şi nu doar la nevoie. Există şi alte modalităţi de administrare, cum ar fi pompele automate de perfuzie pentru administrare continuă de morfină, pe cale sistemică, injectabil intravenos, sau pe cale locală, peridurală. În afară de durerile neoplazice, morfina şi alte opiacee se pot administra şi în alte dureri cronice, rebele la tratamentele aplicate, cum ar fi cele din arteriopatiile cronice obliterante sau nevralgiile de cauză neurologică. În general, opioizii nu se utilizează în durerile reumatice, deoarece acestea răspund slab la acest tip de terapie şi riscul de dependenţă este mare. De obicei, tratamentul afecţiunilor reumatice necesită administrarea de analgezice pe termen lung, timp de mai mulţi ani. Având în vedere că aceste afecţiuni sunt invalidante, dar nu determină în mod direct moartea bolnavului, aşa cum se întâmplă în cazul bolilor neoplazice, riscul de aparţie a dependenţei la morfină este mult

mai mare dacă aceasta s-ar folosi pe termen lung în terapia antireumatică.

Cu toate că, în general, morfina şi alte opiacee sunt indicate de elecţie în durerile cronice, sunt situaţii în care acestea sunt de un real folos în unele dureri acute foarte intense. Dintre acestea, sunt de menţionat durerile postoperatorii, durerile posttraumatice (ex. în fracturi), cele din infarctul miocardic acut, din colici biliare sau renale. Referitor la durerile din travaliu, unele opiacee se pot utiliza în administrare intrarahidiană sau peridurală. Se preferă această cale de administrare deoarece în acest fel ajung concentraţii foarte mici de substanţă activă la nou-născut, deci nu prezintă un risc major de deprimare a centrului respirator al acestuia. Dintre opiacee, se poate folosi în timpul travaliului **petidina (mialgin)** care se pare că afectează mai puţin respiraţia la nounăscut. În colici sau în pancreatita acută morfina poate agrava spasmul, datorită efectului spastic al acesteia. Din această cauză, morfina se asociază cu un antispastic (atropină, butilscopolamină etc.) sau se utilizează **petidina (mialgin)** care nu provoacă spasm sfincterian, aşa cum face morfina.

În afară de acţiunea analgezică, opioizii mai au şi alte utilizări terapeutice, care sunt de mai mică importanţă. Morfina, dar mai ales unii derivaţi ai acesteia, cum ar fi codeina sau **loperamida (imodium)**, sunt utilizate ca **antidiareice**, în doze relativ mici, în administrare orală. Datorită absorbţiei lor digestive mici nu ajung în circulaţia sistemică în concentraţii suficient de mari pentru a provoca toxicomanie. Ele sunt indicate în sindroamele diareice acute, severe, care nu cedează la alte antidiareice non-opioide sau la bolnavii cu ileostomie sau colostomie. În general, nu se utilizează la copiii sub 2 ani, datorită riscului deprimării centrului respirator, precum şi în diareile infecţioase sau inflamatorii deoarece pot agrava boala de fond şi pot masca simptomele acesteia.

O altă indicaţie este reprezentată de **acţiunea antitusivă** a opioizilor. Printre preparatele folosite mai frecvent se numără **codeina, noscapina, clofedanolul.** Aceste opioide naturale sau de sinteză au avantajul că au un risc minim de a produce toxicomanie şi dependenţă. Codeina are în plus un efect analgezic moderat, motiv pentru care este de elecţie la bolnavii cu fractură costală la care tusea este de nedorit deoarece provoacă mobilizarea coastelor rupte, cu durere şi lezarea pleurei. Aceste substanţe se mai folosesc ca antitusive în cazurile de bronşite acute sau cronice sau în alte afecţiuni pulmonare însoţite de tuse seacă, fără expectoraţie. Au dezavantajul că micşorează secreţiile

bronşice, deci îngreunează expectoraţia şi pot provoca bronhospasm, fiind contraindicate în afecţiuni bronhospastice, tip astm bronşic.

Utilizarea terapeutică a morfinei şi derivaţilor acesteia este limitată de **reacţiile adverse** serioase pe care le determină. Dintre acestea, două sunt ameninţătoare de viaţă şi anume deprimarea respiratorie în administrare acută, prin supradozare, şi **dependenţă** în administrare cronică.

Deprimarea centrului respirator depinde de doza folosită, adică este cu atât mai importantă cu cât se folosesc doze mai mari. Deprimarea respiratorie poate deveni periculoasă în condiţiile utilizării morfinei ca adjuvant al anesteziei generale sau postoperator, datorită acţiunii deprimante respiratorii a anestezicelor înseşi. De asemenea, în timpul travaliului morfina, precum şi alte adjuvante, pot cauza depresia respiraţiei, cu risc de asfixie a nou-născutului. Bolnavilor cu afecţiuni însoţite de insuficienţă respiratorie – cord pulmonar, emfizem pulmonar, astm bronşic, cifoscolioză, dacă este absolut necesar, li se vor administra doze mai mici de opioizi.

Alte reacţii adverse ale morfinei, în administrare acută, ţin de **efectul spastic** asupra sfincterelor, în speţă a sfincterului Oddi, de aceea se recomandă multă prudenţă în pancreatita acută hemoragică sau în intervenţiile chirurgicale asupra tractului biliar. Deoarece favorizează retenţia de urină, morfina nu se administrează în general celor cu adenom de prostată, iar postoperator se ţine cont de riscul globului vezical. Morfina are şi **acţiune histaminoeliberatoare**, de aceea este necesară prudenţă la bolnavii alergici precum şi la cei astmatici. Aceste reacţii adverse descrise anterior, din sfera tractului digestiv şi renourinar, nu sunt la fel de intense pentru alţi derivaţi semisintetici şi sintetici de morfină. De aceea, aceştia sunt de preferat morfinei în situaţiile descrise anterior. Dintre derivaţii sintetici de morfină cel mai de utilizat este **petidina (mialgin).** Deşi are durată de acţiune mai scurtă ca a morfinei (de 2 - 4 ore) şi potenţă de 10 ori mai mică (unitate de doză de 100 mg comparativ cu 10 mg pentru morfină), petidina se foloseşte de elecţie în colici, ca analgezic, pe cale orală sau injectabilă. Poate fi utilizată şi în travaliu, deoarece afectează mai puţin respiraţia la nounăscut şi nu modifică contracţiile uterine. Se poate da, cu prudenţă, în pancreatită acută hemoragică. Provoacă midriază, spre deosebire de morfină, care determină mioză.

Un alt derivat opioid este **pentazocina (fortral)** care are efecte analgezice comparabile ca intensitate morfinei doar după administrarea parenterală. Pe cale orală efectul analgezic este mai slab, comparativ cu

al codeinei. Faţă de morfină, are avantajul unei deprimări respiratorii mai reduse, motiv pentru care se poate da şi în travaliu. De asemenea, are acţiune spastică mai slabă crescând mai puţin decât morfina presiunea intrabiliară. Pentazocina poate fi folosită în colici biliare, renale sau în pancreatite. Totuşi, la doze mari, spre deosebire de morfină, poate provoca importante fenomene psihotice cu halucinaţii şi chiar delir. În tratamentul durerilor puternice, pentazocina se administrează pe cale injectabilă (subcutanat, intramuscular sau intravenos), iar în durerile moderate se preferă o doză medie de 50 mg în administrare orală, repetată de 3-4 ori pe zi. Dintre derivatele opioide cu efect analgezic moderat care se utilizează în durerile de intensitate medie, sunt de menţionat **codeina (metilmorfină), tramadolul (tramal), dextropropoxifenul.**

După administrarea cronică morfina şi derivaţii săi menţionaţi anterior produc, într-o măsură mai mare sau mai mică, **dependenţă.** Aceasta este de temut în toxicomania de stradă, adică la cei ce-şi administrează singuri opioide pentru a obţine efecte psihice favorabile şi plăcute. În tratamentul durerilor cronice, dependenţa este practic neglijabilă deoarece, în utilizare corectă, continuă, nu este practic nevoie să se crească dozele progresiv.

Toxicomania la opioide îmbracă mai multe aspecte legate de dependenţa psihică, dependenţa fizică, toleranţa şi psihotoxicitatea. Din cauză că provoacă toxicomanie, morfina şi ceilalţi opioizi sunt încadraţi în clasa **substanţelor toxice – stupefiante.**

Dependenţa psihică reprezintă necesitatea imperioasă a consumatorului de a-şi administra mereu drogul şi este datorată efectelor psihofarmacologice favorabile ale drogului.

Dependenţa fizică este semnalată prin apariţia **sindromului de abstinenţă** la oprirea bruscă a administrării drogului, după un timp îndelungat de utilizare. Acest sindrom se declanşează rapid, este sever şi chiar periculos prin manifestările sale, care sunt opuse celor determinate de drogul în sine. Sindromul de abstinenţă se tratează de obicei prin readministrarea drogului şi, pentru ca el să nu apară, toxicomanii sunt obligaţi să-şi administreze cu regularitate drogul. Administrarea de antagonişti competitivi ai morfinei (naloxonă, nalorfină) precipită apariţia sindromului de abstinenţă.

Toleranţa se manifestă prin necesitatea administrării de doze din ce în ce mai mari din drogul respectiv pentru a obţine efectele dorite. În cazul morfinei este interesant că apare toleranţă mai degrabă pentru efectele psihice decât pentru acţiunea analgezică, ceea ce face ca să nu

fie necesară creşterea dozelor în cazul durerilor cronice, neoplazice. În schimb, apare toleranţă pentru reacţiile adverse, în speţă pentru efectul deprimant respirator, ceea ce face ca toxicomanul să suporte doze foarte mari de morfină, fără efecte toxice respiratorii. La oprirea însă a administrării drogului pentru câteva zile, se reia sensibilitatea centrului respirator la morfină şi dozele mari - care anterior erau bine suportate - pot omorî drogatul – este vorba despre aşa-numitul „efect de supradoză".

Psihotoxicitatea constă în producerea unor fenomene psihice nedorite, cum ar fi euforia şi creşterea exagerată a imaginaţiei. Foarte importantă este lipsa discernământului, care face ca morfinomanul să comită acte antisociale pentru a-şi procura drogul.

Tratamentul intoxicaţiei acute cu morfină se face prin administrarea intravenoasă repetată de antagonişti opioizi cum ar fi **naloxona, naltrexona,** precum şi **nalorfina.** În afară de intoxicaţia acută cu morfină în caz de supradozare la morfinomani, aceşti antagonişti se pot utiliza şi pentru combaterea deprimării respiratorii apărute după administrarea intraoperatorie de opioizi sau în timpul naşterii.

Tratamentul intoxicaţiei cronice, respectiv a **morfinomaniei,** este mult mai dificil şi nu face subiectul prezentei cărţi. În general se apelează la înlocuirea dependenţei la morfină sau heroină cu cea la **metadonă,** care este tot un opioid, dar cu durată mai lungă de acţiune şi care declanşează un sindrom de abstinenţă mult mai lent, mai bine suportat şi mai puţin sever. În continuare, bolnavului i se administrează, pe cale orală, un antagonist opioid, cum ar fi **naltrexona,** care ar putea împiedica revenirea toxicomanului la morfinomanie.

IV. INFLUENȚAREA SISTEMULUI AUTACOID (UMORAL) ȘI A FUNCȚIEI HORMONALE

IV.1. Histamina și antihistaminicele

Histamina este o amină biogenă care, la om, se găseşte în cantitate mare în plămâni, piele şi mucoasa gastrointestinală. Histamina este formată în special în mastocite şi în leucocite bazofile, unde se găseşte depozitată sub formă de granule. Cantităţi mai mici se formează şi în alte celule-epidermice, din mucoasa gastrică, neuronale. Histamina poate fi şi ingerată sau poate fi secretată de bacteriile intestinale, caz în care este rapid epurată.

După administrare orală, histamina este inactivată de flora intestinală şi la primul pasaj hepatic, prin metabolizare rapidă, ceea ce explică şi durata scurtă de acţiune.

Histamina are o multitudine de **funcţii** asupra diverselor aparate şi sisteme. Ea este un **stimulator** puternic al **secreţiei gastrice** de acid clorhidric şi pepsină. Provoacă **bronhoconstricţie,** mai evidentă la astmatici, care sunt sensibili la această acţiune. La nivel circulator, în doze mari determină o **scădere marcată a tensiunii arteriale** prin vasodilataţie, putând provoca o stare de şoc. Efectul se asociază cu o creştere a permeabilităţii capilare şi o extravazare lichidiană cu edem. Prin injectare intradermică provoacă durere, prurit şi dezvoltă rapid o reacţie vasculară caracteristică numită **„tripla reacţie" a lui Lewis** ce apare clinic ca o papulă urticariană, de dimensiuni mai mari sau mai mici, în funcţie de reactivitatea individuală.

Histamina acţionează pe nişte receptori specifici de tip H_1 (stimularea lor provoacă bronhoconstricţie şi vasodilataţie), H_2 (stimularea lor produce hipersecreţie gastrică clorhidropeptică şi vasodilataţie) şi H_3, care funcţionează ca autoreceptori presinaptici cu funcţie inhibitorie în sistemul nervos central.

Histamina este unul dintre principalii mediatori chimici ai **reacţiilor alergice de tip I** sau **anafilactice,** alături de alţi mediatori proinflamatori. Este eliberată rapid din mastocite prin reacţia antigen-

anticorp care are loc pe suprafaţa lor. Există şi substanţe exogene (din afara organismului) care eliberează direct histamina, cum ar fi morfina, tubocurarina, unele proteine, polipeptide, enzime proteolitice, veninuri, endotoxine bacteriene.

Reacţiile alergice de tip I, mediate histaminic, pot fi combătute atât prin utilizarea de **antihistaminice, blocante ale receptorilor H_1,** cât şi prin alte clase de medicamente, cum ar fi **glucocorticoizii** (vezi capitolul IV.2), **inhibitorii degranulării mastocitare** (vezi capitolul VII.1) sau antagoniştii fiziologici ai histaminei şi ai altor autacoide, printre care locul primordial îl ocupă **adrenalina,** medicament esenţial în tratamentul şocului anafilactic (vezi capitolul VI.4) şi al crizelor de astm bronşic (vezi capitolul VII.1).

Antihistaminicele pot fi grupate atât după cronologia sintezei lor cât şi după reacţiile adverse, în două generaţii. Toate antihistaminicele sunt active pe cale orală.

Antihistaminicele din prima generaţie traversează bariera hematoencefalică, ajungând în creier, fapt ce le conferă acţiuni sedative de intensităţi variabile, în funcţie de medicament şi de bolnav. Majoritatea dintre acestea au efecte anticolinergice (de tip atropinic) periferice şi centrale, motiv pentru care trebuie recomandate cu prudenţă la pacienţii cu glaucom, retenţie urinară datorată unui adenom de prostată, boli obstructive pulmonare cronice, precum şi conducătorilor auto. La copii, în special sub vârsta de un an, datorită efectului sedativ, pot apărea episoade de apnee în timpul somnului. Prezenţa efectului sedativ poate fi utilă în indicarea acestor medicamente la bolnavii cu prurit intens, care asociază stări de nelinişte şi agitaţie, ca şi pentru uşurarea instalării somnului. În general, medicamentele din această clasă au o durată de acţiune mai scurtă, motiv pentru care se administrează în 3 - 4 prize zilnice.

Ca exemple, sunt de menţionat printre antihistaminicele vechi, de primă generaţie – **clorfeniramina, dimetindenul (fenistil), hidroxizina, ciproheptadina (peritol), clemastina (tavegyl). Prometazina (romergan)** este un derivat de fenotiazină cu efect antihistaminic de lungă durată (8-12 ore). Este şi un neuroleptic moderat, fapt ce îi conferă proprietăţi sedative, antivomitive, antitusive şi anticolinergice (atropinice), anestezice locale şi analgezice. Se poate da sub formă de suspensie la copiii între 1 şi 10 ani, sub formă de comprimate între 1 şi 2 doze zilnice, precum şi injectabil, în urgenţe de tip anafilactic.

Antihistaminicele mai noi, de **generaţia a doua,** au avantajul că nu determină, la majoritatea pacienţilor, efecte sedative şi nici anticolinergice şi au efect de lungă durată, putându-se administra în priză unică zilnică. Din aceste considerente, ele sunt des folosite în prezent înlocuindu-le practic pe cele clasice, care rămân rezervate cazurilor în care, seara, se urmăreşte un efect sedativ, calmant. Dintre cele mai utilizate medicamente, sunt de menţionat **cetirizina (zyrtec), levocetirizina (xyzal), fexofenadina (telfast), loratadina (claritina), desloratadina (aerius)** etc.

În condiţii clinice, antihistaminicele sunt eficace într-o serie de afecţiuni alergice, în special de tip I, acute sau cronice. Au beneficiu simptomatic şi paleativ. Se pot utiliza în urticaria acută sau cronică, în rinite, conjunctivite, în prurit idiopatic, în diverse angioedeme (laringian, edem Quincke) în asociere frecvent cu alte medicamente (vezi capitolul VI.4). Majoritatea sunt contraindicate la gravide şi la femeile care alăptează, unele putându-se utiliza în cazuri selecţionate (loratadina, cetirizina).

IV.2. Glucocorticoizii

Corticosuprarenala secretă hormoni glucocorticoizi, mineralocorticoizi şi sexuali. Secreţia corticosuprarenală este controlată de hipofiză prin corticotrofină sau ACTH care, la rândul său, este controlată de hipotalamus prin hormonul de eliberare al corticotrofinei.

Glucocorticoizii sunt hormoni secretaţi în zona fasciculată a glandei corticosuprarenale şi pot fi naturali sau analogi de sinteză. Hormonii naturali sunt **hidrocortizonul** sau **cortizolul,** care este un metabolit hepatic al hidrocortizonului.

Glucocorticoizii au acţiuni multiple, prin influenţarea funcţiei majorităţii celulelor din organism. Ei acţionează fie direct pe celule, fie prin influenţarea unor mecanisme homeostatice. Efectele lor sunt dependente de doză, în terapie utilizându-se în general doze mai mari decât cele fiziologice. Au şi efecte aşa-zis „permisive", cum ar fi cel de menţinere a reactivităţii vaselor şi bronhiilor la catecolamine. În absenţa lor, multe funcţii ale organelor corpului devin insuficiente.

Principalele lor **efecte fiziologice** sunt cele **metabolice**, glucocorticoizii fiind esenţiali pentru menţinerea homeostaziei în condiţii de criză. Ei influenţează în primul rând metabolismul glucidic, având efect **hiperglicemiant**, cu asigurarea necesarului de glucoză. Stimulează gluconeogeneza din aminoacizi şi glicogenogeneza hepatică şi musculară.

Favorizează **lipoliza** cu stimularea desfacerii trigliceridelor din ţesutul adipos şi eliberarea acizilor graşi în circulaţie. Cresc reactiv secreţia de insulină (ca răspuns la hiperglicemie), dar inhibă utilizarea glucozei de către celulele musculare. Au efect lipogenetic prin favorizarea depunerii de grăsimi şi redistribuirea caracteristică a ţesutului adipos, predominant faciotronc̆ular.

Glucocorticoizii cresc catabolismul proteic în muşchi, oase, piele, ţesut conjunctiv şi limfatic şi inhibă creşterea la copii. Stimulează sinteza proteică hepatică.

Hormonul natural, **hidrocortizonul,** are şi efecte de **tip mineralocorticoid,** determinând retenţie hidrosalină şi excreţie urinară crescută de ioni de potasiu şi hidrogen.

Totuşi, glucocorticoizii nu sunt utilizaţi clinic pentru aceste efecte metabolice care, în general, cauzează multiple reacţii adverse. Ei sunt folosiţi terapeutic în principal pentru efectele antiinflamatorii, antialergice şi limfolitice.

Glucocorticoizii au **efecte antiinflamatorii** intense, fiind activi în toate fazele inflamaţiei: exsudativă, necrotică şi proliferativă, precum şi indiferent de stimulul provocator al inflamaţiei: fizic, chimic, biologic (infecţii, reacţii imunoalergice). Se concentrează în ţesutul inflamat şi au efecte favorabile multiple: stabilizează capilarele scăzându-le permeabilitatea, inhibă migrarea leucocitelor spre locul inflamaţiei, precum şi capacitatea lor de fagocitoză, scad funcţiile macrofagelor cu scăderea producţiei de TNFα (*tumor necrosis* factor alfa, factor de necroză tumorală alfa), de IL-1 (interleukina-1) şi de IF gama (interferon gama). Întârzie procesul de regenerare din fazele târzii ale inflamaţiei, cu scăderea funcţiei şi a numărului fibroblaştilor şi cu perturbarea formării colagenului.

Proprietăţile **antialergice** marcate ale glucocorticoizilor se datorează efectului imunosupresiv, cât şi antiinflamator. Aceştia inhibă atât reacţiile de tip anafilactic, cât şi pe cele prin complexe imune circulante sau de tip întârziat (ex. rejetul grefelor). Deprimă predominant imunitatea mediată celular prin inhibarea eliberării de către limfocitele T activate a interleukinei 2 şi de către monocitele activate a interleukinei 1 şi a TNF. La doze mari pot scădea şi producţia de anticorpi, diminuând şi imunitatea umorală.

Proprietăţile limfolitice apar prin scăderea sintezei proteice în celulele limfatice, cu inducerea unui tablou sanguin periferic caracteristic: limfopenie trecătoare, datorată redistribuirii limfocitelor din sângele periferic spre ţesutul limfoid, scăderea numărului monocitelor, eozinofilelor şi bazofilelor, leucocitoză cu neutrofilie, creşterea numărului hematiilor, a trombocitelor şi a concentraţiei hemoglobinei. Prelungesc durata de viaţă a hematiilor.

Glucocorticoizii acţionează la nivelul unor **receptori specifici** care aparţin superfamiliei receptorilor nucleari (vezi capitolul I.2). Există două izoforme de receptori corticoizi – alfa şi beta, pe prima fixându-se glucocorticoizii şi cea de-a doua având efect inhibitor asupra transcripţiei genice, modulată de glucocorticoizi. Prin fixarea glucocorticoizilor de elementele receptoare de pe genele responsive de la nivel nuclear este stimulată transcripţia genică, cu formare de ARMm şi sinteza unei proteine numită lipocortină. Lipocortina inhibă **funcţia fosfolipazei A_2,** cu împiedicarea formării de eicosanoide din acidul arahidonic (prostaglandine, prostacicline, tromboxani şi leucotriene).

Ca urmare a complexităţii mecanismului lor de acţiune, glucocorticoizii au un efect ce se instalează lent, în medie după 2 - 3 ore de la administrare.

Indicaţiile terapeutice ale glucocorticoizilor sunt multiple. Hormonii naturali, în speţă **hidrocortizonul,** se pot folosi ca medicaţie de substituţie în insuficienţa corticosuprarenală cronică (boala Addison) sau acută, în asociere sau nu cu un mineralocorticoid.

Pe scară largă, glucocorticoizii sunt utilizaţi terapeutic pentru **efectul** lor **antiinflamator** în boli inflamatorii sau autoimune în care răspunsul inadecvat al gazdei este cauza manifestărilor bolii. În general, beneficiul lor este simptomatic şi paleativ. Ei nu vindecă, ci atenuează reacţiile gazdei la agentul cauzal, cu prevenirea şi încetinirea evoluţiilor nefavorabile, în special a complicaţiilor fibrotice. Ei sunt indicaţi în boli reumatice severe cum ar fi poliartrita reumatoidă, formele grave de reumatism poliarticular acut, precum şi în colagenoze cum ar fi lupusul eritematos diseminat acut, polimiozita, periartrita nodoasă etc. Tot datorită efectului antiinflamator pot fi utili în boli hepatice severe (necroza hepatică subacută, hepatita cronică activă severă), în forme grave de ileită şi colită ulceroasă, în glomerulonefrita rapid progresivă sau în sindromul nefrotic.

Deşi au efect imunosupresor, glucocorticoizii pot fi utili în cazuri selecţionate de **infecţii,** în speţă în cele grave, însoţite de şoc, cum ar fi encefalitele virotice acute, formele grave de tuberculoză pulmonară activă. În aceste situaţii sunt obligatorii de asociat antibiotice şi chimioterapice antiinfecţioase specifice.

Glucocorticoizii sunt eficace în toate tipurile de **şoc circulator,** în doze mari, injectate intravenos precoce, putând scădea mortalitatea.

Medicaţia cortizonică este foarte utilă în tratamentul unor **reacţii alergice grave,** cum ar fi şocul anafilactic (vezi capitolul VI.4), starea de

rău astmatic şi formele severe de astm rezistente la beta-mimetice (vezi capitolul VII.1), dermatozele alergice grave de tip boala serului, sindromul Stevens-Johnson sau Lyell, rinita alergică sezonieră severă cu edem marcat al mucoasei nazale, reacţiile alergice grave la medicamente, anemia hemolitică autoimună, purpura trombocitopenică idiopatică. Se folosesc şi pentru profilaxia rejetului de grefă, înainte şi după transplantele de organe.

Glucocorticoizii sunt utili în caz de **naştere prematură** pentru stimularea maturării pulmonare şi a producerii fiziologice de surfactant pulmonar. Se realizează profilaxia sindromului de detresă respiratorie a nou-născutului prematur prin administrarea la mamă a unui preparat cortizonic.

De asemenea, glucocorticoizii se mai pot utiliza în **unele afecţiuni inflamatorii sau alergice oculare** sau **cutanate**, iar datorită proprietăţilor limfolitice în **leucemii** şi **limfoame.**

În paralel cu aceste multiple indicaţii terapeutice, glucocorticoizii prezintă o serie de **reacţii adverse** datorate pe de o parte acţiunilor metabolice şi tisulare, cât şi efectului de deprimare a funcţiei corticosuprarenalei şi a riscului de dezvoltare a corticodependenţei. Glucocorticoizii pot provoaca **„hipercorticism exogen"**, cu instalarea unui sindrom Cushing iatrogen ce are caracteristici clinice bine definite: obezitate facio-tronculară, hirsutism, acnee, insomnie, creşterea apetitului, osteoporoză, oboseală musculară, retenţie hidrosalină, hipertensiune arterială. În general, aceste fenomene apar după tratamente de minim 2 săptămâni cu doze relativ mari, când reactivitatea particulară este mare, iar efectele diferă în funcţie de tipul de substanţe administrate. Prin frenarea centrilor hipotalamo-hipofizari, medicaţia cortizonică determină o insuficienţă funcţională a glandei corticosuprarenale, până la atrofia ei, cu fenomene de **„hipocorticism endogen"**. Aceste fenomene pot apărea chiar din primele zile de tratament cu doze mari, şi dispar lent. Din această cauză, oprirea unei terapii de lungă durată se face lent, cu scăderea progresivă a dozei, atât pentru prevenirea fenomenelor de insuficienţă corticosuprarenală, cât şi pentru profilaxia riscului de recidivă a afecţiunii de fond. De asemenea, administrarea preparatului se face într-o singură doză zilnică, după micul dejun, ceea ce asigură respectarea ciclului fiziologic diurn de secreţie a hidrocortizonului natural.

Aşa cum s-a arătat şi anterior, terapia glucocorticoidă este indicată în afecţiuni grave, unele ameninţătoare de viaţă, în care riscurile tratamentului depăşesc riscurile bolii în sine. Totuşi, în multe situaţii în care este nevoie de un tratament de lungă durată apar frecvent multiple

reacţii adverse, unele deosebit de grave şi cu consecinţe pe termen lung. Scade rezistenţa organismului la infecţii prin efectul imunosupresiv general al glucocorticoizilor. Favorizează apariţia **ulcerelor gastrice** şi **duodenale** prin creşterea secreţiei gastrice de acid clorhidric şi scăderea secreţiei de mucus. Aceste fenomene sunt cu atât mai grave la bolnavii reumatici, care primesc în plus şi alte antiinflamatorii, cu efect ulcerigen propriu. Provoacă **osteoporoză** prin creşterea procesului de catabolizare a matricei proteice osteoide şi prin scăderea nivelului plasmatic al calciului. Datorită acestui efect foarte des întâlnit bolnavii pot suferi **fracturi spontane,** mai ales pe oasele trabeculare (coaste, vertebre). La copii **întârzie creşterea** şi **maturarea osoasă**. Pot provoca o aşa-numită **„miopatie cortizonică"** cu atrofia masei musculare, mai ales la coapse şi slăbiciune musculară extremă. La nivelul pielii apar fenomene atrofice, striuri, vergeturi, telangiectazii, purpură. Pot provoca **diabet steroidian** şi activa un diabet latent, de aceea trebuie monitorizată glicemia în timpul tratamentului cronic. Favorizează retenţia hidrosalină cu **creşterea tensiunii arteriale** şi apariţia de **edeme**, în special pentru preparatele de tip hidrocortizon. Stimulează sistemul nervos central şi determină fenomene de **excitaţie centrală**, cu **insomnie** şi chiar tulburări nevrotice şi **psihotice.**

În timpul sarcinii glucocorticoizii se pot administra cu prudenţă, în situaţii critice, ameninţătoare pentru viaţa mamei. Aceleaşi precauţii se iau şi în cazul femeilor care alăptează.

În general glucocorticoizii se împart în **trei categorii mari,** după mai multe criterii legate de unitatea de doză, durata acţiunii, precum şi intensitatea efectului antiinflamator. În **prima grupă** sunt cuprinşi **hormonii naturali,** în speţă **hidrocortizonul,** al cărui efect se instalează relativ repede, la 3 ore de la administrare şi este de scurtă durată (aprox. 12 ore). Are un efect de retenţie hidrosalină semnificativ, motiv pentru care se foloseşte în terapia de substituţie a insuficienţei corticosuprarenale şi în urgenţe, cum ar fi toate stările de şoc, colaps, rău astmatic. Există sub formă de soluţii ca de exemplu **hidrocortizonul hemisuccinat,** care se administrează intravenos în urgenţe, sau **hidrocortizonul sodiufosfat,** care se poate administra şi intramuscular. Există şi sub formă de suspensii **(hidrocortizonul acetat)** care se foloseşte în aplicaţii locale (în infiltraţii intraarticulare, ca topice cutanate sau colire).

În **a doua grupă** sunt cuprinşi compuşii de sinteză care au un efect antiinflamator mai intens decât hormonii naturali şi au efect de retenţie hidrosalină foarte slab. Au o durată mai lungă a efectului, de peste 36 de ore. Reprezentantul principal al grupei este **prednisonul,**

care este inactiv ca atare şi se activează în ficat în **prednisolon. Metilprednisolonul (medrol)** este asemănător prednisonului şi prednisolonului, putându-se administra sub formă de comprimate pe cale orală, sub formă de suspensie pe cale intramusculară şi ca soluţie pe cale intravenoasă. În general, suspensiile administrate intramuscular formează un depozit la locul injectării, din care substanţa activă se eliberează lent, menţinând concentraţii serice constante pe perioade mai lungi de timp, între 1 şi 4 săptămâni.

Glucocorticoizii din această grupă sunt **cel mai des folosiţi în practica clinică**, mai ales în terapia de durată a afecţiunilor inflamatorii şi imunoalergice.

În **a treia grupă** sunt compuşi de sinteză cu un efect antiinflamator foarte marcat, cu o potenţă foarte mare şi fără acţiuni de tip mineralocorticoid, de retenţie hidrosalină. Aceştia au o durată foarte lungă de acţiune, de aproximativ 3 zile, de aceea nu sunt avantajoşi în tratamentele de lungă durată, deoarece inhibă marcat funcţia corticosuprarenalei. Principalii reprezentanţi ai grupei sunt **dexametazona** şi **betametazona (diprophos).**

Corticoterapia locală în bolile reumatice

Această formă de terapie se utilizează relativ frecvent în terapia locală a afecţiunilor reumatice. În general se folosesc preparate cortizonice cu efect prelungit, de obicei sub formă de suspensii, care sunt active ca atare, cum ar fi **triamcinolonul acetonid (volon), metilprednisonul acetat (urbason) sau betametazona fosfat şi dipropionat (diprophos).**

Corticoterapia locală este **indicată** mai ales în suferinţele reumatice strict localizate, în cazul unui număr mic de articulaţii afectate sau în situaţiile în care corticoterapia generală este contraindicată (prezenţa unei gastrite acute, a unui ulcer sau a unui diabet zaharat). Se poate da şi în reumatismele inflamatorii cronice aflate în tratament sistemic cu corticoizi, când s-au obţinut doar beneficii incomplete, în sensul că au rămas articulaţii dureroase tumefiate.

Corticoterapia locală are mai multe **contraindicaţii** legate de infecţii de vecinătate, periarticulare, de prezenţa unei artrite septice sau de o bacteriemie sistemică. De asemenea, nu se administrează în cazul unei artrite posttraumatice cu fractură intraarticulară, a unei articulaţii aşa-zis „instabile" datorată administrării locale repetate de produşi cortizonici sau osteoporozei extremităţilor osoase ce alcătuiesc articulaţia,

deoarece cortizonii agravează osteoporoza. Nu este indicată injectarea intraarticulară de corticoizi în caz de sindrom hemoragipar, cu tendinţă spontană crescută la hemoragii sau în situaţia unui tratament concomitent cu anticoagulante.

IV.3. Insulina

Insulina, alături de glucagon, sunt hormoni secretaţi de celulele pancreasului endocrin, fiind implicaţi în menţinerea homeostaziei glucidice.

Secreţia de insulină este stimulată în primul rând de creşterea glicemiei, dar şi de către aminoacizi, grăsimi şi corpi cetonici, precum şi de glucagon, hormonul de creştere, corticotrofina şi adrenalina, prin acţiune pe receptori beta-2 adrenergici.

Insulina are acţiuni metabolice multiple:

– favorizează utilizarea tisulară a glucozei prin stimularea pătrunderii sale în celulele musculare şi în adipocite;

– creşte depozitele de glicogen prin favorizarea transformării glucozei în glicogen şi micşorarea glicogenolizei hepatice;

– favorizează sinteza proteică musculară;

– creşte anabolismul lipidic cu favorizarea sintezei trigliceridelor şi micşorarea lipolizei.

În cazul unui deficit insulinic apare diabetul care este, în principal, de două tipuri şi anume de tip I – insulino-dependent, juvenil, caracterizat printr-o incapacitate secretorie a pancreasului şi de tip II – non-insulino-dependent, al adultului, în care apare doar un deficit minor al hormonului, cu un răspuns periferic inadecvat la insulină.

Insulina este utilizată obligatoriu în tratamentul diabetului de tip I (insulino-dependent) şi facultativ în diabetul de tip II (insulino-independent), în cazurile în care acesta nu poate fi controlat satisfăcător prin dietă şi antidiabetice orale.

În general, insulina se administrează pe cale subcutanată o dată sau de două ori pe zi sub formă de preparate cu acţiune intermediară sau de lungă durată. Insulinele folosite în terapie sunt fie de proveniență animală – din pancreasul de bovine sau porcine, fie umană, obţinute prin inginerie genetică. Tratamentul cu insulină se face, în general, sub controlul zilnic al glicemiei, de către bolnav sau aparţinători, pentru a preveni atât hiperglicemia, dar mai ales reacţiile hipoglicemice. Acestea sunt relativ frecvente, având diferite cauze: supradozarea hormonului,

consum redus de glucide, masă la momente inadecvate, efort fizic crescut. Hipoglicemia se poate combate prin ingestie de sirop de zahăr sau sucuri de fructe. În cazul comei hipoglicemice se introduce intravenos o soluţie de glucoză 30%, 100 - 150 ml, continuată de o perfuzie cu glucoză 5%.

Principala **reacţie adversă** a injecţiilor subcutanate de insulină sunt fenomenele lipodistrofice locale, datorate antigenicităţii insulinelor animale, insuficient purificate. Aceste fenomene sunt mult mai rare în cazul insulinelor umane sau animale purificate, de altfel ca şi reacţiile de tip anafilactic.

IV.4. Antidiabeticele orale

Antidiabeticele orale sunt reprezentate de **sulfamide** şi **biguanide** şi sunt compuşi de sinteză eficace în formele uşoare sau medii de diabet zaharat tip II – insulino-independent, atunci când boala nu poate fi controlată numai prin dietă, iar injectarea insulinei nu este indispensabilă.

Sulfamidele antidiabetice sunt derivaţi de sulfaniluree cu proprietăţi hipogliceminate prin stimularea secreţiei pancreatice de insulină, în condiţiile în care este păstrată, în oarecare măsură, capacitatea secretorie betainsulară. Prin creşterea nivelului plasmatic al insulinei prezintă eficacitate la diabeticii non-insulino-dependenţi care au o secreţie scăzută de insulină. Sulfamidele se fixează pe receptorii membranari de pe suprafaţa celulelor pancreatice, cu stimularea exocitozei granulelor de insulină. În cazul unor situaţii patologice în care în organism sunt necesare cantităţi mari de insulină, cum ar fi infecţiile intercurente, intervenţiile chirurgicale sau alţi factori de decompensare ai diabetului, se impune trecerea temporară la tratamentul insulinic.

Sulfamidele antidiabetice se administrează optim cu o jumătate de oră înaintea meselor pentru stimularea adecvată a secreţiei de insulină. În caz de supradozare relativă sau de insuficientă eliminare, renală sau hepatică, pot apărea reacţii hipoglicemice.

Reacţiile adverse ale sulfamidelor sunt legate de sfera digestivă (anorexie, greaţă, vomă, diaree) sau sunt de tip alergic, manifestate prin reacţii cutanate diverse - prurit, erupţii urticariene etc. Nu se recomandă în timpul sarcinii deoarece prezintă risc de malformaţii fetale. Ingestia de alcool în timpul tratamentului cu sulfamide antidiabetice poate determina, la unele persoane, congestia feţei, anxietate, cefalee, tahicardie, greaţă, vomă, care sunt reacţii de tip disulfiram (antalcool).

Printre cele mai cunoscute şi utilizate sulfamide sunt de menţionat **tolbutamida,** care are efect de lungă durată (20-60 ore), **glibenclamida (maninil),** care are potenţă mare şi efect de lungă durată (24 ore), **glipizida**, cu efect scurt, **gliclazida (diaprel), gliquidona (glurenorm)** etc.

Biguanidele antidiabetice scad glicemia crescută a diabeticilor, fără să modifice practic glicemia normală. În plus, pot reduce excesul ponderal la diabetici şi influenţează favorabil profilul lipidic (scad concentraţia plasmatică a trigliceridelor şi VLDL-colesterolului).

Sunt indicate în principal în **diabetul adultului obez,** fiind contraindicate în diabetul grav sau în cel juvenil.

Utilizate singure, biguanidele nu provoacă accidente hipoglicemice, dar pot da, foarte rar de altfel, **acidoză lactică** în caz de supradozare absolută sau relativă (prin insuficienţă de metabolizare sau eliminare).

Preparatele utilizate actualmente sunt **metformina (meguan)** precum şi **buformina (silubin).**

IV.5. Prolactina şi bromocriptina

Prolactina este un hormon secretat de adenohipofiză şi de placentă. Secreţia hipofizară este controlată inhibitor de către hipotalamus, printr-un hormon a cărui secreţie este stimulată de dopamină. Ca atare, creşterea secreţiei de dopamină sau administrarea de medicamente care stimulează sistemul dopaminergic (levodopa sau bromocriptina) vor determina reducerea secreţiei de prolactină. Din contră, efortul, stresul, somnul, hipoglicemia sau medicamentele care inhibă sistemul dopaminergic (rezerpina, neurolepticele, metildopa), cresc secreţia de prolactină. În timpul sarcinii şi al alăptării creşte concentraţia acestui hormon.

La femei, prolactina produce creşterea şi dezvoltarea sânilor în timpul sarcinii şi alăptării. În plus, are efect supresiv asupra secreţiei de gonadotrofine, cu inhibarea funcţiei ovariene şi implicit efect contraceptiv, care poate fi considerat fiziologic în timpul alăptării.

Hiperprolactinemia provoacă la femei galactoree şi amenoree, iar la bărbaţi scăderea libidoului, impotenţă, ginecomastie.

Bromocriptina este un compus semisintetic din clasa alcaloizilor din secara cornută, care inhibă secreţia de prolactină prin acţiune stimulantă a receptorilor dopaminergici.

IV.6. Hormonii sexuali

Secreţia hormonală este controlată prin axul hipotalamo-hipofizo-gonadal, fiind reglată prin mecanisme de tip feed-back.

Hormonii steroidieni **feminini** sunt reprezentaţi de **estrogen** şi **progesteron**, fiecare având funcţii bine definite în dezvoltarea şi maturarea organelor sexuale, a comportamentului sexual feminin precum şi în pregătirea, instalarea şi menţinerea sarcinii.

Steroizii hormonali **androgeni** sunt reprezentaţi de **testosteron**, având efecte virilizante şi anabolizante. El determină maturarea organelor genitale masculine şi dezvoltarea caracterelor sexuale secundare specifice bărbaţilor.

În grupa **estrogenilor** sunt cuprinşi steroizi naturali şi de sinteză. **Estradiolul** este principalul estrogen natural şi este sintetizat în ovar, având drept precursor testosteronul. **Estrona şi estriolul** sunt doi estrogeni naturali, sintetizaţi la nivel hepatic din estradiol precum şi în alte ţesuturi, din hormoni androgeni. Estrogenii au o secreţie ciclică controlată de gonadorelină (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), care stimulează sinteza hipofizară a hormonului foliculinostimulant (FSH) şi a hormonului luteinizant (LH). Secreţia pulsatilă de estrogeni şi progesteron determină apariţia ciclurilor menstruale ovulatorii. În timpul sarcinii estrogenii, în principal estriolul, sunt produşi mai ales de către placentă, în cantităţi progresiv crescânde până la naştere. După menopauză, estrogenii sunt sintetizaţi în ţesutul adipos, sub acţiunea aromatazei asupra androstendionei şi a altor steroizi corticosuprarenali.

Estrogenii naturali circulă în sânge ca atare sau sub formă conjugată, legaţi de o alfa-globulină, SHBG *(sex hormone-binding globulin)* şi de albumină. Sunt inactivaţi predominant în ficat şi sunt eliminaţi urinar. Din bilă şi ulterior din intestin intră în circuitul enterohepatic.

Estrogenii acţionează asupra unor receptori specifici, de tip nuclear, modificând procesele de transcripţie genică la nivelul diverselor organe ţintă (uter, vagin, glandă mamară, ficat, sistem hipotalamo-hipofizar).

Efectele fiziologice ale estrogenilor ţin de maturarea organelor genitale, de dezvoltarea caracterelor sexuale secundare şi de determinarea comportamentului sexual feminin. Determină proliferarea mucoasei uterine şi maturarea epiteliului vaginal. Inhibă secreţia de FSH şi GnRH.

Pe lângă aceste efecte, estrogenii au unele **acţiuni metabolice**. Menţin structura normală a tegumentelor şi vaselor sanguine. Cresc debitul cardiac şi fluxul arterial, dilată coronarele şi modulează controlul simpatic asupra musculaturii netede. Favorizează apariţia edemelor şi determină **retenţie hidrosalină**. Inhibă resorbţia osoasă, prin antagonizarea hormonului paratiroidian, având **efect antiosteoporotic**. Modifică profilul lipidic în sens pozitiv, favorabil, prin creşterea cantităţii de HDL-colesterol, cu scăderea LDL-colesterolului şi a colesterolului total plasmatic. **Cresc coagulabilitatea sanguină** prin creşterea nivelurilor plasmatice ale factorilor coagulării aparţinând complexului protrombinic (II, VII, IX şi X) şi scad nivelurile antitrombinei III. În plus, cresc concentraţia de plasminogen şi fibrinogen şi scad adezivitatea plachetară.

Din punct de vedere clinic, estrogenii sunt utilizaţi **terapeutic** pentru corectarea deficitului hormonal în diferite stări patologice (hipogonadism primar) sau fiziologice (menopauză). **Post-menopauză** se pot administra pe cale generală, sub formă de comprimate sau transdermic, sub formă de plasturi cu eliberare prelungită, în scopul corectării tulburărilor vasomotorii şi a altor simptome caracteristice menopauzei, precum şi pentru profilaxia osteoporozei şi a bolii coronariene. Administrarea se face continuu sau 3 din 4 săptămâni. De obicei se asociază un progestativ, pentru contracararea efectelor negative ale estrogenilor. Estrogenii pot fi utili şi în tratamentul unor neoplasme hormonodependente, cum ar fi **cancerul de prostată**.

Printre **reacţiile adverse** cele mai grave în tratamentul cu estrogeni se numără **accidentele tromboembolice** (tromboflebite, tromboembolii, accidente coronariene, cerebrovasculare) care, din fericire, nu survin foarte frecvent, dar care impun oprirea tratamentului. Reacţii adverse mai frecvente, dar mult mai blânde, sunt anorexia, greaţa, diareea, cefaleea, creşterea în greutate, cloasma (pigmentarea facială caracteristică sarcinii), candidoza vaginală, modificarea libidoului. Pot produce hipertensiune arterială, creşterea valorilor bilirubinei, transaminazelor şi fosfatazei alcaline serice. Tratamentul prelungit provoacă o hiperplazie anormală a endometrului, putând creşte riscul de carcinom endometrial, precum şi o posibilă creştere a riscului de cancer mamar.

Estrogenii sunt **contraindicaţi** în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru, când pot produce malformaţii ale tractului genital, ale inimii şi membrelor fătului. Nu se administrează nici în timpul alăptării.

Afecţiunile asociate care contraindică administrarea estrogenilor sunt antecedentele tromboembolice, bolile hepatice severe, afecţiunile cardiovasculare (boală coronariană, valvulopatii, hipertensiune arterială, tulburări cerebrovasculare), cancerul mamar, sângerările genitale nediagnosticate.

Din clasa **progestativelor**, **progesteronul** este principalul progestativ natural, fiind indispensabil pentru nidarea oulului şi menţinerea sarcinii. Sinteza lui se face din colesterol, în principal la nivelul corpului galben ovarian şi a placentei şi în cantităţi mici în corticosuprarenală şi în testicul.

Secreţia ovariană de progesteron are caracter ciclic, cu un maxim la mijlocul fazei luteale, sub acţiunea hormonului luteinizant (LH) şi o scădere cu 2 zile înaintea menstruaţiei. Dacă apare sarcina, corpul galben secretă progesteron timp de 4-6 săptămâni, după care activitatea secretorie este preluată de către placentă.

Progesteronul circulă în sânge în majoritate (97%) legat de proteinele plasmatice, iar forma liberă, activă, este metabolizată hepatic şi se elimină urinar.

Progesteronul, ca şi estrogenii, acţionează asupra unor receptori nucleari, modificând procesele de transcripţie genică la nivelul organelor ţintă.

Efectele asupra **funcţiei sexuale** sunt în ansamblu tributare funcţiei **„progestante"** a progesteronului. El determină transformarea secretorie a endometrului, favorizează nidaţia oului şi menţinerea sarcinii. Determină îngroşarea şi rarefierea glerei cervicale şi creşterea temperaturii corporale (cu 0,5°C) începând din a doua jumătate a ciclului. La nivelul glandei mamare favorizează dezvoltarea alveolelor secretorii. Are şi efecte de tip **antiestrogenic**, inhibând creşterea foliculară şi ovulaţia. De asemenea, micşorează proliferarea endometrială şi scade secreţia glandelor endocervicale. La nivel molecular, acţiunea antiestrogenică se realizează prin scăderea cantităţii de receptori estrogenici, prin scăderea reactivităţii celulare la estrogeni şi prin favorizarea inactivării hepatice a estrogenilor.

Dintre **acţiunile metabolice** ale progesteronului sunt de menţionat efectele negative asupra metabolismului lipidic (stimulează lipoproteinlipaza şi favorizează depunerea grăsimilor, scade nivelul plasmatic de HDL-colesterol – „colesterol bun"). În plus, creşte insulinemia şi favorizează depunerea glicogenului. Scade nivelul plasmatic al aminoacizilor şi măreşte azoturia. Creşte reactiv secreţia de aldosteron cu efect de retenţie hidrosalină.

Asupra sistemului nervos central are efect deprimant şi favorizează instalarea somnului.

În practica clinică, progesteronul a fost aproape în totalitate înlocuit de către **progestativele de sinteză** care sunt active, în majoritate, pe cale orală. Există **derivaţi de pregnan**, înrudiţi cu progesteronul, care au acţiune progestativă şi antiestrogenică marcată, precum şi contraceptivă, prin inhibarea ovulaţiei. Există şi **derivaţi de estran**, înrudiţi cu testosteronul, care au acţiune progestativă şi antiestrogenică mai slabă, dar inhibă marcat ovulaţia, prin inhibarea sintezei de LH. Progestativele de sinteză au efecte androgenice slabe.

Indicaţiile clinice ale progestativelor sintetice sunt reprezentate de contracepţia hormonală sau terapia de substituţie postmenopauză (în ambele cazuri în asociaţie, în general, cu un estrogen). Se mai utilizează pentru tratamentul menometroragiilor funcţionale care apar fie la fete tinere, fie în premenopauză, în condiţiile insuficientei secreţii de progesteron. În endometrioze pot fi utile, pe termen lung şi în doze mari. În primul trimestru de sarcină sunt utile pentru a împiedica avortul prin deficit de progesteron endogen. Beneficii simptomatice pot avea în cancerul endometrial, de sân şi renal.

Progestativele de sinteză provoacă, relativ rar, anorexie, greaţă, vărsături, epigastralgii, cefalee, iritabilitate, stări depresive, creştere în greutate, seboree şi acnee, hipercolesterolemie. Aceste reacţii sunt mai frecvente când se folosesc doze mari. În cazul utilizării fără estrogeni, pentru efecte favorabile asupra endometrului, pot genera sângerări uterine neregulate, cu hemoragie de privaţie la oprirea tratamentului.

Progestativele derivate de 19-nortestosteron, cum ar fi **noretisteronul, levonorgestrelul, noretinodrelul, linestrenolul (orgametril)** pot avea efecte androgenice slabe, de tip virilizant. Utilizarea acestora este **contraindicată** în timpul sarcinii, deoarece pot determina virilizarea fătului feminin şi malformaţii genitale la feţii de ambele sexe. Totuşi, în sarcină se pot utiliza **hidroxiprogesteronul caproat,** cu efect prelungit (aprox. 10 zile) după injectare intramusculară sau **alilestrenolul (gestanon),** care stimulează secreţia placentară de oxitocinază. Aceste progestative sunt indicate în general în primul trimestru de sarcină pentru prevenirea avortului habitual prin deficit de progesteron endogen.

Progestativele sunt **contraindicate** şi în caz de insuficienţă hepatică severă şi se dau cu prudenţă în antecedente de boală coronariană ischemică şi boală cerebrovasculară.

Se administrează oral în stările de hiperprolactinemie, pentru suprimarea lactaţiei, în acromegalie precum şi în tratamentul bolii Parkinson.

IV.7. Contraceptivele hormonale sistemice

Contracepţia hormonală se poate realiza pe cale sistemică sau pe cale locală, prin dispozitive intrauterine (sterilet) impregnate cu hormoni, în general cu progestative.

Contracepţia sistemică se obţine prin mai multe metode: împiedicarea ovulaţiei, împiedicarea fertilizării ovulului sau împiedicarea implantării ovulului fertilizat. În contracepţia orală se pot folosi asociaţii estroprogestative sau produse care conţin un singur hormon – progestativ sau estrogen.

Asociaţiile estroprogestative inhibă ovulaţia prin inhibarea funcţiei hipofizei, cu suprimarea secreţiilor maxime de LH şi FSH. Prin componenta progestativă se asigură sângerare lunară de tip menstrual şi se îngroaşă mucusul cervical, interferând pătrunderea spermatozoizilor. Sunt de asemenea deprimate funcţiile ovarului, efect favorabil pentru tratarea ovarelor polichistice.

Reacţiile adverse ale contraceptivelor estroprogestative sunt legate de efectele secundare ale estrogenilor şi respectiv ale progesteronului. Dintre acestea cele mai severe pot fi considerate afecţiunile tromboembolice (tromboflebite superficiale şi profunde, infarct miocardic acut, accidente vasculare cerebrale), urmate de riscurile hipertensiunii arteriale, precum şi de efectele depresive sau colestatice.

Asociaţiile estroprogestative sunt **contraindicate** la femeile ce prezintă factori de risc pentru bolile cardiovasculare, carcinoame estrogen–dependente, precum şi sângerări uterine nediagnosticate. De asemenea, sunt contraindicate în sarcină.

Există preparate **monofazice**, în care cantităţile de hormoni sunt fixe şi preparate **secvenţiale** în care cantitatea de estrogen rămâne aceeaşi, iar cea de progesteron variază în mod fiziologic. Ritmul general de administrare este de 21 de zile cu 7 zile pauză.

Preparatele contraceptive cu un **singur hormon** pot conţine fie numai un **progestativ**, fiind rezervate pentru persoanele la care sunt contraindicaţi estrogeni sau la marile fumătoare, fie doar **estrogeni**, care se dau în doze mari la scurt timp după contactul sexual. Dacă totuşi sarcina s-a instalat, aceasta trebuie întreruptă prin avort, deoarece estrogenii pot da carcinom vaginal la feţii de sex feminin.

V. MEDICAŢIA METABOLICĂ

V.1. Calciul şi fosfaţii

Calciul şi fosfaţii, constituenţi minerali majori ai osului şi care prezintă de asemenea roluri importante pentru funcţionarea celulară în ansamblu, sunt elemente esenţiale în remodelarea osoasă.

Peste 95% din cantitatea totală de calciu (1 - 2 kg) din organismul unui adult şi 85% din cea de fosfaţi (1 kg) se află în oase, principalul rezervor al acestor minerale. Restul se găseşte în sânge, în lichidul extra- şi intracelular, fiind în echilibru cu cel osos.

Calciul şi fosfaţii sunt absorbiţi la nivel intestinal (duoden şi jejunul proximal) într-un procent de aproximativ 30% din cantitatea ingerată. Sunt excretate renal şi în mare parte reabsorbite în tubii contorţi distali.

Concentraţia serică normală a calciului este de 8,5–10,4 mg/dl, din care aproximativ 50% o reprezintă calciul ionizat, responsabil de activitatea biologică (reacţii enzimatice, funcţia mitocondriilor, comunicare intracelulară, transmisie sinaptică, contracţie musculară, coagularea sângelui).

Dinamica osoasă este complexă, suferind remodelări constante în timpul vieţii, sub influenţa diferiţilor factori umorali şi hormonali, dintre aceştia hormonii sexuali fiind cei esenţiali. Remodelarea fiziologică a osului este un proces de reglare locală şi se realizează prin intervenţia principalelor tipuri de celule osoase: **osteoblastele**, răspunzătoare de formarea osului şi **osteoclastele**, responsabile de resorbţia osoasă. Secvenţa continuă sinteză-distrucţie (remodelarea osoasă) evoluează sub formă de cicluri de 6 luni şi este influenţată de diverşi stimuli (dietă, hormoni, medicamente) care afectează în consecinţă masa totală a osului.

Hipocalcemia de multiple cauze (hipoparatiroidism, hipovitaminoză D, sindroame de malabsorbţie, insuficienţă renală) se manifestă prin **tetanie** cu hiperexcitabilitate musculară, parestezii, convulsii, confuzie mintală. Este o indicaţie majoră de administrare de săruri de calciu, pe cale parenterală sau orală.

Preparatele parenterale de calciu (Ca) sunt gluconatul de calciu, glubionatul de calciu, levulinatul de calciu şi clorura de calciu; ultima, datorită efectului iritant, nu se injectează decât pe cale intravenoasă.

Dintre **formele orale**, există carbonatul de calciu (40% Ca), lactatul de calciu (13% Ca), glubionatul de calciu (6,5% Ca), gluconatul de calciu (9% Ca), levulinatul de calciu, citratul de calciu (17% Ca).

În esenţă, pentru tratamentul injectabil se preferă gluconatul de calciu, deoarece are cel mai redus efect iritant asupra venelor, iar pentru tratamentul oral se preferă carbonatul de calciu, datorită conţinutului crescut în calciu (40%), a efectelor antiacide suplimentare şi a unui preţ scăzut. Are dezavantajul efectului constipant la doze de peste 2 g Ca/zi. Alături de indicaţia majoră în **hipocalcemii**, sărurile de calciu pot fi indicate şi în **osteoporoză**, definită ca o distrucţie osoasă anormală, cu predispoziţie la fracturi, precum şi în **hiperpotasemie**, caz în care calciul combate unele efecte miocardice ale concentraţiilor serice mari de potasiu.

V.2. Reglatorii homeostaziei minerale osoase

Principalii reglatori ai homeostaziei calciului şi fosfaţilor sunt **parathormonul** sau **paratirina (PTH), vitamina D** şi **calcitonina**, prin intervenţia lor asupra organelor ţintă: oase, intestin, rinichi. Alţi hormoni – prolactina, hormonul de creştere (GH), insulina, hormonii tiroidieni (T3 şi T4), glucocorticoizii şi hormonii sexuali pot fi consideraţi reglatori secundari ai homeostaziei calciului şi fosfaţilor.

Parathormonul (paratirina)

Paratirina (PTH) este un hormon peptidic secretat de paratiroide. Secreţia sa este stimulată de scăderea nivelului calcemiei. Reglează fluxul de calciu şi fosfaţi prin membranele celulare de la nivel intestinal, osos şi renal, rezultatul fiind creşterea nivelului calcemiei serice şi scăderea potasemiei.

La nivel intestinal, creşte absorbţia calciului şi fosfatului, prin intermediul calcitriolului (formă activă a vitaminei D).

La nivel renal creşte reabsorbţia tubulară a calciului şi scade reabsorbţia fosfatului, rezultatul final fiind de reducere a excreţiei calciului şi de creştere a eliminării fosfatului. În plus, stimulează, prin acţiunea sa la nivel renal, producţia de calcitriol.

La nivel osos efectele diferă în funcţie de nivelul plasmatic al PTH.

Efectul osos global al PTH este de creştere a turnover-ului osos sau de stimulare a remodelării osoase.

Tabelul V.2.1

Acţiunile PTH, vitaminei D şi calcitoninei asupra metabolismului fosfocalcic şi a procesului de mineralizare osoasă

	Parathormon (PTH)	Vitamina D	Calcitonina
Intestin	Creşte absorbţia calciului şi fosfaţilor (prin activarea calcifediol în calcitriol)	Creşte absorbţia calciului şi fosfaţilor – prin forma cea mai activă (calcitriol)	Creşte absorbţia calciului (prin stimularea formării de calcitriol în rinichi)
Rinichi	Scade excreţia de calciu (favorizează reabsorbţia tubulară distală) În doze mici creşte excreţia de fosfaţi (inhibă reabsorbţia tubulară)	Scade excreţia de calciu şi fosfaţi prin stimularea reabsorbţiei tubulare proximale (calcifediol şi calcitriol)	Creşte excreţia de calciu şi fosfaţi prin inhibarea reabsorbţiei lor tubulare
Oase	În doze mari, creşte osteoliza prin stimularea activităţii osteclaştilor, cu eliberare de calciu şi fosfaţi în circulaţie	Stimulează osteogeneza şi mineralizarea osoasă normală (calcifediol şi calcitriol); în doze mari stimulează osteoclaştii, cu mobilizarea calciului din oase (calcitriol)	Inhibă osteoliza prin scăderea activităţii osteoclastelor
Efectele asupra nivelelor serice de calciu si fosfaţi	Creşte calcemia, scade fosfatemia	Creşte calcemia şi fosfatemia	Scade calcemia şi fosfatemia

Actualmente se folosesc analogi de sinteză ai paratirinei, cum ar fi **teriparatida**, care este utilizată în scop diagnostic al hipoparatiroidismului şi, recent, în terapia osteoporozei.

Vitamina D

Vitamina D este, alături de parathormon, un reglator principal al homeostaziei calciului şi fosfaţilor. Este produsă în piele din colesterol sub influenţa razelor ultraviolete, rezultând **colecalciferolul (vitamina D_3)**. Există şi un alt precursor conţinut în mucegaiuri şi fungi, ergosterolul, care, tot sub influenţa radiaţiilor UV, formează **ergocalciferolul (vitamina D_2)**. Vitaminele D (în speţă formele D_2 şi D_3) sunt activate în ficat şi în rinichi rezultând în final **calcitriolul,** care este cel mai activ compus.

După cum se ştie, vitamina D, sub toate formele sale, este esenţială în homeostazia calciului şi fosfaţilor, asigurând creşterea calcemiei şi a fosfatemiei. Fiind derivaţi steroidieni, acţionează asupra unor receptori nucleari care aparţin superfamiliei receptorilor steroidieni şi, după fixarea de ADN, modulează transcripţia genică.

După cum se observă în tabelul V.2.1, vitamina D acţionează la toate cele 3 nivele – intestin, rinichi, oase – pentru a menţine homeostazia fosfocalcică.

Derivaţii de vitamină D au **indicaţii** variate:

- profilaxia şi tratamentul **rahitismului** şi **osteomalaciei.** Acestea sunt datorate unui deficit de vitamină D, manifestându-se prin scăderea mineralizării osoase la copii (rahitism) sau la adulţi (osteomalacie). Profilaxia rahitismului la sugari se face prin suplimentarea a 400 u.i. vitamina D zilnic. Curativ, în hipovitaminoze, se dau între 4000 u.i./zi la copii şi 2000 u.i./zi la adulţi, în asociere cu preparate de calciu şi fosfaţi şi cu o dietă hipercalcică. Se folosesc mai **ales colecalciferolul (vitamina D3)** sau **ergocalciferolul (vitamina D2),** mai rar calcifediolul. În formele severe, cu tulburări digestive, sau în urgenţe, se pot utiliza preparate injectabile i.m. în doze mari (între 50.000 – 200.000 u.i./zi) câteva zile, cu scăderea ulterioară a dozelor;

- **hipoparatiroidism** – se foloseşte vitamina D (25.000 – 100.000 u.i. de 3 ori/săptămână) în asociere cu preparate orale de calciu. Se poate folosi şi **calcitriolul (rocaltrol),** cu efect mai rapid de creştere a calcemiei sau **dihidrotahisterolul (tachystin)** cu acţiune semnificativă la nivel osos şi care nu necesită activare renală, controlată şi de PTH;

- **osteoporoză** – vitamina D (400 - 800 u.i./zi) în asociaţie cu suplimente orale de calciu pot fi utilizate cu oarecare succes pentru a stimula absorbţia intestinală a calciului, deficitară frecvent în caz de osteoporoză. În plus, inhibă secreţia de PTH şi stimularea turn-over-ului osos de către acesta. Studii recente au arătat că atât calcitriolul cât şi analogul său 1 α (OH) D3 – **alfacalcidol (alfa D3)** – cresc masa osoasă şi reduc incidenţa fracturilor;

- **osteodistrofia din insuficienţa renală cronică** este dată de inhibarea formării de calcitriol, cu perturbarea homeostaziei calciului. Se foloseşte dihidrotahisterol, alfacalcidol sau calcitriol, compuşi care nu necesită activare renală;

- **psoriazis** – se foloseşte **calcipotriolul,** un analog sintetic al calcitriolului, în aplicaţii topice, în formele uşoare sau medii de psoriazis vulgar.

Calcitonina

Este un hormon peptidic secretat de celulele parafoliculare ale tiroidei mamiferelor. Creşterea concentraţiei serice a calciului determină creşterea secreţiei sale.

Ca şi pentru PTH şi vitamina D, acţiunile sale se manifestă la cele 3 niveluri: intestinal, renal şi osos, aşa cum se observă în tabelul V.2.1.

În ansamblu, este un hormon de cruţare a calciului, cu inhibarea eliberării sale din oase şi protecţia acestora. Acţiunea sa fiziologică este importantă mai ales la copiii în creştere, fiind minoră la adulţi.

Principalele **indicaţii terapeutice** sunt boala Paget, în care există un turn-over osos exagerat, cu creşterea numărului de osteoclaşti şi osteoblaşti, precum şi osteoporoza postmenopauză, în care calcitonina este eficientă mai ales când turn-over-ul osos este mare. Nu se cunoaşte exact dacă are un efect cert, pe termen lung, asupra creşterii masei osoase şi a reducerii numărului de fracturi. Calcitonina este indicată şi în stările de hipercalcemie de diverse cauze precum şi în pancreatita acută, pentru că inhibă secreţia gastrică şi pancreatică.

Se folosesc terapeutic **calcitonina umană** sau **de somon** (cu durată de acţiune mai lungă şi potenţă mai mare). Acestea se administrează în urgenţe subcutanat, intramuscular sau în tratamentul de întreţinere, sub formă de spray nazal.

Glucocorticoizii

Alterează homeostazia minerală osoasă prin antagonizarea acţiunii vitaminei D. Se ştie că administrarea prelungită de glucocorticoizi induce osteoporoză la adulţi şi afectează creşterea scheletului la copii (a se vedea capitolul IV.2).

VI. MEDICAȚIA APARATULUI CARDIOVASCULAR

VI.1. Medicația insuficienței cardiace

Insuficienţa cardiacă este rezultatul deficitului de pompă cardiacă şi se caracterizează prin tulburări hemodinamice datorate debitului cardiac scăzut. Clinic, acest deficit al debitului cardiac se traduce prin scăderea toleranţei la efortul fizic, oboseală musculară sau dispnee, adică dificultăţi respiratorii la eforturi din ce în ce mai mici, iar în fazele avansate chiar în repaus. Compensator, apare tahicardie, dilataţie şi hipertrofie ventriculară, retenţie hidrosalină cu edeme periferice (mai ales la membrele inferioare).

Datorită complexităţii mecanismelor fiziopatologice implicate în declanşarea şi întreţinerea fenomenelor generate de insuficienţa cardiacă, în terapia acesteia se foloseşte o gamă largă de medicamente. În primul rând, se urmăreşte creşterea contractilităţii miocardului, prin agenţi inotrop pozitivi, cum ar fi digitalicele sau tonicardiacele, precum şi stimulante ale sistemului nervos simpatic (simpatomimetice) sau inhibitorii fosfodiesterazei (miofilin). Alte medicamente utile şi des folosite în tratamentul insuficienţei cardiace sunt vasodilatatoarele, care dilată arterele şi/sau venele, precum şi diureticele, care scad volumul sanguin circulant. şi unele şi altele ameliorează condiţiile de lucru ale inimii şi consecutiv îmbunătăţesc simptomatologia clinică.

Din punct de vedere clinic şi fiziopatologic, insuficienţa cardiacă poate fi acută sau cronică, iar terapia, la rândul său, va fi administrată în urgenţă, de cele mai multe ori pe cale injectabilă, sau în mod cronic, pe cale orală.

Digitalicele sau **tonicardiacele** stimulează contracţia miocardică şi deprimă conducerea atrioventriculară. Sunt utile în tratamentul acut sau cronic al insuficienţei cardiace şi al tahiaritmiilor supraventriculare (tahicardie, fibrilaţie, flutter atrial). Digitalicele sunt de origine vegetală şi au structură glicozidică. Deşi există mai mulţi reprezentanţi ai acestei clase, în prezent se utilizează în terapeutică **digoxina, lanatozida C** şi **deslanozida,** extrase din frunzele de *Digitalis lanata*.

Estrogenii

Pornind de la observaţia că estrogenii pot preveni pierderea osoasă accelerată imediat în postmenopauză, s-a avansat ipoteza că aceştia reduc acţiunea de creştere a resorbţiei osoase a PTH. Prezenţa de receptori estrogenici la nivel osos sugerează că aceşti hormoni sexuali au un efect direct asupra procesului de remaniere osoasă. Din aceste considerente, principala utilizare terapeutică a estrogenilor în ceea ce privesc tulburările homeostaziei minerale osoase este **osteoporoza postmenopauză.**

V.3. Medicaţia osteoporozei

Osteoporoza, afecţiune caracterizată printr-o distrucţie anormală a matricei osoase, are multiple cauze, cea mai frecventă fiind scăderea marcată a secreţiei de estrogeni la femeile în postmenopauză sau care au suferit o castrare chirurgicală. Medicaţia osteoporozei este complexă, toate substanţele menţionate anterior fiind active practic în profilaxia sau tratarea acestei afecţiuni. În cele ce urmează vor fi analizaţi bifosfonaţii şi fluorul.

Bifosfonaţii

Bifosfonaţii au capacitatea de a inhiba selectiv procesul de resorbţie osoasă, cu scăderea numărului şi activităţii osteoclastelor. În plus, este întârziată atât formarea cât şi dizolvarea cristalelor de hidroxiapatită, crescându-le stabilitatea.

Există în uz clinic mai multe forme: **etinodratul** din prima generaţie, utilizat în boala Paget, **alendronatul**, de generaţie mai recentă, alături de **risedronat**, ultimii doi utilizaţi şi în osteoporoză.

Bifosfonaţii au o farmacocinetică aparte, în sensul că doar 10% din doza orală se absoarbe, procent redus de alimentele administrate concomitent. Aproximativ jumătate din doza absorbită se acumulează în oase, timp de mai multe luni, şi restul este excretat neschimbat în urină. Principalele lor contraindicaţii sunt insuficienţa renală şi ulcerul gastric sau esofagian.

Alendronatul sodic (fosamax) are avantajul că nu are practic acţiune demineralizantă, împiedicând în schimb resorbţia osoasă. De aceea, este bifosfonatul de ales pentru tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză. Deoarece se absoarbe puţin, se administrează cu minim o jumătate de oră înaintea mesei de dimineaţă, pacientul păstrându-şi în acest interval de timp poziţia ortostatică. Se poate administra zilnic 10 mg, sau o dată pe săptămână, forma retard de 70 mg. În doze mai mari, de 40 mg/zi, este indicat în boala Paget, cu risc crescut de iritaţie gastrică. Studii clinice aflate în curs indică faptul că alendronatul poate fi util şi în alte forme de osteoporoză, inclusiv cea indusă de terapia cu glucocorticoizi.

Risedronatul sodic este aprobat în S.U.A., alături de alendronat, pentru tratamentul osteoporozei.

În prezent, se mai utilizează **acidul ibandronic**, sub formă de comprimate filmate de 2,5 mg **(bonviva)** care se administrează o dată pe lună.

Fluorul

Fluorul se concentrează la nivelul oaselor şi al dinţilor, unde formează cristale de hidroxiapatită. Sub formă de **fluorură de sodiu** este demonstrat a fi eficient în profilaxia cariei dentare şi se află sub investigaţii clinice în terapia osteoporozei.

Suplimentarea aportului de fluor fie prin îmbogăţirea apei, fie prin comprimate zilnice, este cel mai eficient mod de prevenţie a cariilor dentare, cu condiţia consumului înaintea erupţiei dentiţiei permanente. Aplicaţia topică de preparate de fluor are eficacitate maximă dacă se face în momentul erupţiei dentare.

Cu toate că fluorul este singurul agent cunoscut până în prezent care poate stimula direct formarea masei osoase, îndeosebi a celei trabeculare, cu creşterea progresivă a densităţii osoase, utilizarea fluorurilor în prevenţia sau tratamentul osteoporozei de postmenopauză este controversată. Aceasta se datorează indicelui lor terapeutic redus, cu o frecvenţă mare de apariţie a reacţiilor adverse la doze terapeutice (greaţă, vărsături, sângerări gastrointestinale, artralgii şi chiar artrite). În prezent, în S.U.A. sunt în curs studii clinice care utilizează un nou preparat de fluor cu eliberare lentă, prelungită şi dozaj mai redus. Oricum, folosirea fluorurilor în terapia osteoporozei trebuie făcută prin asocierea preparatelor de calciu, pentru a preveni apariţia osteomalaciei.

VI. MEDICAȚIA APARATULUI CARDIOVASCULAR

VI.1. Medicația insuficienței cardiace

Insuficienţa cardiacă este rezultatul deficitului de pompă cardiacă şi se caracterizează prin tulburări hemodinamice datorate debitului cardiac scăzut. Clinic, acest deficit al debitului cardiac se traduce prin scăderea toleranţei la efortul fizic, oboseală musculară sau dispnee, adică dificultăţi respiratorii la eforturi din ce în ce mai mici, iar în fazele avansate chiar în repaus. Compensator, apare tahicardie, dilataţie şi hipertrofie ventriculară, retenţie hidrosalină cu edeme periferice (mai ales la membrele inferioare).

Datorită complexităţii mecanismelor fiziopatologice implicate în declanşarea şi întreţinerea fenomenelor generate de insuficienţa cardiacă, în terapia acesteia se foloseşte o gamă largă de medicamente. În primul rând, se urmăreşte creşterea contractilităţii miocardului, prin agenţi inotrop pozitivi, cum ar fi digitalicele sau tonicardiacele, precum şi stimulante ale sistemului nervos simpatic (simpatomimetice) sau inhibitorii fosfodiesterazei (miofilin). Alte medicamente utile şi des folosite în tratamentul insuficienţei cardiace sunt vasodilatatoarele, care dilată arterele şi/sau venele, precum şi diureticele, care scad volumul sanguin circulant. şi unele şi altele ameliorează condiţiile de lucru ale inimii şi consecutiv îmbunătăţesc simptomatologia clinică.

Din punct de vedere clinic şi fiziopatologic, insuficienţa cardiacă poate fi acută sau cronică, iar terapia, la rândul său, va fi administrată în urgenţă, de cele mai multe ori pe cale injectabilă, sau în mod cronic, pe cale orală.

Digitalicele sau **tonicardiacele** stimulează contracţia miocardică şi deprimă conducerea atrioventriculară. Sunt utile în tratamentul acut sau cronic al insuficienţei cardiace şi al tahiaritmiilor supraventriculare (tahicardie, fibrilaţie, flutter atrial). Digitalicele sunt de origine vegetală şi au structură glicozidică. Deşi există mai mulţi reprezentanţi ai acestei clase, în prezent se utilizează în terapeutică **digoxina, lanatozida C** şi **deslanozida,** extrase din frunzele de *Digitalis lanata*.

Digitalicele stimulează în mod direct contracţia miocardului **(efect inotrop pozitiv)**, crescând debitul cardiac în condiţii de insuficienţă cardiacă. În plus, ele încetinesc conducerea atrioventriculară, crescând funcţia de frână a nodului atrioventricular **(efect dromotrop negativ)**. Această acţiune le face utile în tratamentul fibrilaţiei şi flutterului atrial, două tulburări de ritm cu sediul în atrii, a căror transmitere la ventriculi poate fi foarte periculoasă, cu risc de aritmii ventriculare grave. În doze mari, digitalicele provoacă sau agravează un bloc atrioventricular, de aceea ele sunt contraindicate la bolnavii cu astfel de afecţiuni.

Digitalicele au efect **bradicardizant (cronotrop-negativ)**, care poate fi util în tahicardia compensatorie din insuficienţa cardiacă şi nedorit în situaţiile în care dozele mari determină bradicardie importantă (scăderea frecvenţei cardiace sub 60 bătăi/minut).

O altă acţiune, nedorită, a digitalicelor este cea de favorizare a producerii de **aritmii ectopice** atriale sau ventriculare **(efect batmotrop pozitiv)**. Aceste aritmii, care apar mai ales în caz de supradozare a digitalicelor, se pot manifesta sub formă de tahicardii, extrasistole ventriculare cu bigeminism sau chiar fibrilaţie ventriculară.

Digoxina se poate administra atât oral cât şi injectabil, în funcţie de situaţia clinică. În urgenţă, cum ar fi edemul pulmonar acut, se injectează intravenos lent, diluat în 10 ml ser fiziologic, 0,5 mg odată, repetând încă 0,5 mg după 4 - 8 ore, în funcţie de manifestările clinice. În insuficienţa cardiacă cronică se începe tratamentul cu o doză de atac, timp de 1 - 2 zile, administrată oral şi eventual, injectabil, în doze de 0,75 mg/zi. Urmează tratamentul de întreţinere, în care digoxina se administrează în priză unică, seara, câte 1 comprimat de 0,25 mg, zilnic sau cu 2 zile pauză pe săptămână. Zilele de pauză sunt necesare pentru a favoriza eliminarea digoxinei, care se face preponderent renal, deoarece decompensarea insuficienţei cardiace apare doar după aproximativ 5 zile de la oprirea terapiei. Monitorizarea tratamentului se face clinic, prin urmărirea frecvenţei cardiace şi a traseului electrocardiografic. De asemenea, în spitalele dotate, se poate măsura regulat nivelul plasmatic al digoxinei, adică digoxinemia. Această monitorizare este necesară deoarece prin supradozarea digitalicului pot apărea **reacţii adverse** relativ frecvent (între 12 şi 20%). Tulburările clinice şi paraclinice de tip toxic se instalează în general treptat într-o anumită succesiune, de aceea bolnavul precum şi aparţinătorii acestuia sau personalul medical implicat în îngrijire trebuie să ştie să le recunoască din timp, pentru a opri administrarea medicaţiei. Iniţial apar: anorexie, greaţă, vărsături, dureri musculare, discromatopsii (halou galben al

obiectelor), tulburări psihice (mai ales la vârstnici), aritmii şi tulburări de conducere (bloc atrioventricular). Toxicitatea digitalică apare mai ales când acestea se administrează în doze mari, brusc, intravenos, când coexistă tulburări de eliminare renală, care pot favoriza acumularea medicamentului, sau în caz de hipokaliemie (scăderea nivelului seric al potasiului), care apare în timpul tratamentului concomitent cu diuretice care elimină potasiul.

În cazul în care apar aceste manifestări, în primul rând se opreşte administrarea digitalicului, iar tratamentul se reia ulterior cu doze mai mici. În situaţia unor manifestări mai grave, tip aritmii, se administrează săruri de potasiu, de obicei în perfuzie intravenoasă. Pentru a reduce blocul atrioventricular se dă atropină sau se aplică un stimulator electric temporar. Aritmiile se tratează specific, cu fenitoină sau lidocaină (xilină). În cazuri foarte grave, se pot administra anticorpi specifici antidigoxină, cu efect rapid şi sigur.

Altă clasă de substanţe care stimulează contractilitatea miocardică sunt **simpatomimeticele**, care se administrează injectabil intravenos în insuficienţa cardiacă acută. Ele stimulează receptori β_1-cardiaci, cu stimularea globală a funcţiilor inimii: creşterea contractilităţii miocardice (efect inotrop pozitiv), a conducerii atrioventriculare (efect dromotrop pozitiv), a excitabilităţii miocardice (efect batmotrop pozitiv) şi a frecvenţei cardiace (efect cronotrop pozitiv).

Adrenalina sau **epinefrina** este indicată în sincopa cardiacă, pe cale intravenoasă, lent, cu mare prudenţă, în doze de 0,5 mg odată. La nevoie, se poate injecta şi intracardiac.

Izoprenalina se dă în şocul de cauză cardiacă, în sincopa cardiacă sau în blocul atrioventricular complet (criza Adams-Stokes). Se introduce în perfuzie intravenoasă, lent, cu monitorizarea activităţii cardiace, pe cale subcutanată sau perlingual.

Dopamina este foarte utilă în şoc, deoarece creşte debitul cardiac şi dă vasodilataţie renală şi splanhnică. Se administrează în perfuzie intravenoasă, în doze variabile (între 1,5 şi 10 µg/kg şi minut).

Dobutamina are o selectivitate maximă de acţiune pe receptorii cardiaci, de aceea este indicată în insuficienţa cardiacă stângă acută, prin infarct miocardic, după intervenţii pe inimă, la coronarieni sau în episoadele de acutizare a insuficienţei cardiace cronice. Se fac perfuzii intravenoase cu doze de 5-20 µg/kg şi minut.

În general, toate simpatomimeticele prezintă o serie de reacţii adverse cardiovasculare destul de grave, printre care sunt de menţionat creşterea frecvenţei cardiace (tahicardie) şi a consumului de oxigen, cu

risc de accident ischemic cardiac (infarct miocardic), aritmii cardiace, crize hipertensive datorită efectului vasoconstrictor, greaţă, vomă. Din aceste considerente, utilizarea lor se face sub strictă supraveghere medicală, cu monitorizarea atentă a frecvenţei cardiace (alură ventriculară, traseu EKG) şi a tensiunii arteriale.

Inhibitorii fosfodiesterazei. Din această clasă fac parte **teofilina** şi **aminofilina (miofilin)** care au o slabă acţiune stimulantă miocardică. Datorită efectului tahicardizant, cresc consumul de oxigen miocardic şi pot agrava cardiopatia ischemică. Sunt rar folosite ca tonicardiace, fiind utilizate în principal în tratamentul astmului bronşic (vezi capitolul VII.1).

În afară de tonicardiace, în tratamentul insuficienţei cardiace se mai utilizează **vasodilatatoarele** arteriale şi/sau venoase. Ele au rolul de a scădea munca inimii, cu uşurarea respiraţiei bolnavului (ameliorează dispneea), reluarea diurezei şi dispariţia asteniei caracteristice. Dintre clasele de medicamente utilizate sunt de menţionat **inhibitoarele enzimei de conversie** (captopril, enalapril etc.), **sartanii** (antagoniştii receptorilor pentru angiotensină II), **blocantele α_1-adrenergice** (prazosin), **blocantele canalelor de calciu** (nifedipină, amlodipină etc.), **hidralazina, nitraţii organici** (izosorbid dinitrat). Toate aceste clase de medicamente vor fi discutate mai pe larg în capitolele următoare (VI.2, VI.3).

Nu în ultimul rând, foarte des utilizate în tratamentul insuficienţei cardiace acute sau cronice sunt diureticele (în special **furosemidul**, dar şi **spironolactona**), care au rolul de a elimina excesul de apă şi săruri, cu scăderea volemiei, uşurarea muncii inimii şi îndepărtarea edemelor.

VI.2. Antianginoasele

În clasa antianginoaselor sunt grupate acele medicamente care sunt capabile să oprească sau să prevină apariţia crizelor de angină pectorală.

Prin angină pectorală se înţelege o durere toracică severă localizată de cele mai multe ori în regiunea precordială, dar care iradiază pe membrul superior stâng, în spate, cervical. Această durere este datorată reducerii fluxului sanguin prin coronare, arterele care asigură irigaţia cu sânge a miocardului. În anumite situaţii critice, cum ar fi creşterea

nevoilor de oxigen ale inimii (la efort susţinut, la stres etc.), aportul de oxigen prin coronare poate fi mai mic decât este necesar, moment în care se declanşează aşa-numita „angină de efort". Aceste situaţii se întâlnesc la bolnavii care suferă de cardiopatie ischemică, o afecţiune caracterizată prin prezenţa unor plăci de aterom pe coronare, care îngustează foarte mult lumenul arterial. Crizele de angină pectorală au diferite grade de gravitate, forma cea mai severă fiind infarctul miocardic acut.

În criza anginoasă se administrează de obicei medicamente care produc rapid dilataţia vaselor coronariene mari, pentru a creşte afluxul de sânge şi implicit de oxigen în zona ischemiată. Un exemplu este **nitroglicerina**, care este un nitrat organic şi care se poate administra în criza anginoasă pe cale sublinguală (comprimatele) sau inhalator (aerosolii presurizaţi – spray).

Nitroglicerina a fost şi a rămas cel mai eficace şi mai rapid mijloc de tratament al crizelor de angină pectorală. Avantajul administrării sublinguale, fie prin comprimate fie prin aerosoli, este dat de rapiditatea acţiunii datorită absorbţiei rapide şi practic complete în circulaţia sistemică. În mod normal, durerea anginoasă cedează în maxim 2 - 5 minute de la dizolvarea completă a comprimatului sublingual. Dacă durerea nu a cedat după primul comprimat, se poate administra o nouă doză, la aproximativ 20 de minute interval faţă de prima, în total dându-se maxim 3 doze. Dacă nici în acest caz durerea nu cedează, sunt două posibilităţi. Una ar fi aceea că bolnavul a suferit un infarct miocardic acut, caz în care situaţia este mult mai gravă şi nu poate fi remediată doar cu nitroglicerină sublingual. Cealaltă variantă ar fi că nu este vorba de o durere anginoasă, cardiacă, ci de o cu totul altă cauză: hernie hiatală, reumatism, nevralgii diverse etc. Aşa cum s-a menţionat anterior, există şi spray cu nitroglicerină **(nitromint)** care se pulverizează sublingual, fiecare apăsare pe flacon eliberând o cantitate fixă de aerosol şi implicit de nitroglicerină. Spray-ul poate fi considerat mai sigur decât comprimatele, deoarece nitroglicerina este volatilă şi îi scade cu timpul concentraţia din comprimat, de aceea flacoanele trebuie bine închise şi să nu conţină vată, pentru că există riscul adsorbţiei substanţei active. În momentul administrării sublinguale, bolnavul poate simţi înţepături sub limbă precum şi senzaţie de tensiune şi căldură în regiunea cefalică, datorită efectului vasodilatator al nitroglicerinei. Apariţia rapidă a acestor simptome este o dovadă a prezenţei substanţei active, în cantităţile necesare, în comprimatele respective.

Tratamentul de fond al anginei pectorale beneficiază de o gamă mai largă de preparate, care se administrează în general pe cale orală, de către pacient. Dintre acestea, cel mai des utilizaţi sunt **nitraţii organici** care, administraţi pe termen lung, scad frecvenţa de apariţie a crizelor anginoase. Ei au efect vasodilatator, îmbunătăţind irigaţia miocardică şi acţionând favorabil atât în angina declanşată de efort cât şi în cea vasospastică, prin spasm coronarian. Dintre medicamentele din această clasă utilizate în terapia cronică sunt de menţionat **izosorbid dinitratul (maycor, isodinit, iso-Mack), izosorbid mononitratul (mono-Mack)** sau **pentaeritritil tetranitratul (pentalong, nitropector)**. Ele se administrează sub formă de comprimate orale, având efect relativ lung, între 8 şi 12 ore. Orarul de administrare trebuie să fie asimetric (adică să rămână aproximativ 12 ore fără să se ia nici o priză de medicament), pentru a nu apărea toleranţa.

Altă clasă de medicamente, utile în terapia de fond a anginei pectorale, sunt **beta-blocantele**. Prin blocarea receptorilor β_1-cardiaci au efecte favorabile în condiţii de efort, emoţii sau diverse situaţii stresante, deoarece împiedică inima de a reacţiona la aceşti stimuli prin tahicardie, deci prin creşterea consumului de oxigen.

În afară de aceasta, beta-blocantele sunt utilizate pe larg în tratamentul hipertensiunii arteriale, al tulburărilor de ritm cardiac sau al insuficienţei cardiace. Administrarea pe termen lung de beta-blocante la bolnavii cu angină pectorală şi cardiopatie ischemică face să crească toleranţa acestora la efort şi la emoţii, deoarece reduc frecvenţa cardiacă. Sunt indicaţi după infarctul miocardic acut deoarece au efect cardioprotector. Totuşi, acest fapt poate fi de nedorit la bolnavii care au dinainte o frecvenţă cardiacă redusă (bradicardie) sau un bloc atrioventricular, pe care beta-blocantele îl agravează. De asemenea, prin blocarea neselectivă şi a receptorilor beta-2-adrenergici din bronhii pot agrava bronhospasmul, de aceea nu se administrează la bolnavii astmatici. Tot prin blocarea receptorilor beta-2-adrenergici vasculari pot agrava afecţiunile vasculospastice periferice, cum ar fi sindromul Raynaud.

În cazul bolnavilor diabetici cresc riscul hipoglicemiei, deci trebuie administrate cu grijă, cu supravegherea glicemiei. În plus, tratamentul prelungit cu beta-blocante nu se întrerupe brusc, deoarece există riscul agravării stării bolnavilor anginoşi, cu reapariţia unor crize anginoase mai frecvente şi mai severe. Dintre medicamentele beta-blocante, sunt mai des folosite **propranololul, atenololul, metoprololul** etc.

Alte substanţe folosite tot în tratamentul de fond al anginei pectorale sunt **blocantele canalelor de calciu** care produc vasodilataţie

coronariană şi sistemică, deci cresc atât aportul de sânge şi oxigen la inimă, dar îi scad şi necesarul de consum. Mai des utilizate sunt **nifedipina, amlodipina, lercanidipina,** toate sub formă de preparate retard, precum şi **diltiazemul**.

VI.3. Antihipertensivele

Hipertensiunea arterială (HTA) este o afecţiune foarte frecvent întâlnită la persoane de ambele sexe şi care afectează grupe de vârstă din ce în ce mai mici.

În ultimii ani au apărut modificări în modul de diagnosticare al unei hipertensiuni, în sensul scăderii valorilor tensionale considerate normale. Astfel, se consideră ca normale pentru TA sistolică valorile situate între 110 şi 130 mmHg, iar pentru TA diastolică valorile situate între 65 şi 85 mmHg. Se consideră hipertensiune, valorile care depăşesc 140/90 mmHg.

Severitatea hipertensiunii arteriale are mai multe grade, ţinând cont de valorile TA diastolice, şi anume HTA uşoară (stadiul 1) – 90-104 mmHg; HTA moderată (stadiul 2) – 105-114 mmHg; HTA severă (stadiul 3) – peste 115 mmHg.

Luând în consideraţie aceste grade de severitate ale tensiunii arteriale, tratamentul ei se face în trepte, în sensul că se va începe cu un singur medicament căruia i se asociază, la nevoie, două până la maxim trei alte medicamente, din alte grupe farmacodinamice.

Obiectivele generale ale tratamentului antihipertensiv sunt cele de aducere a valorilor TA către limite normale şi de menţinere a acestora la nivele oarecum constante, fără oscilaţii mari. Din aceste considerente, durata tratamentului antihipertensiv nu poate fi definită. Bolnavul trebuie să fie conştient că administrarea regulată a medicaţiei îi va controla valorile tensionale, iar oprirea terapiei va determina revenirea la valorile mari de dinainte de tratament. De aceea, bolnavul trebuie sfătuit să urmeze tratamentul toată viaţa, desigur sub control medical regulat.

Terapia antihipertensivă se administrează de regulă în mod **cronic**, pe perioade lungi de timp şi pe cale orală. Sunt situaţii **acute** însă în care valorile tensionale cresc brusc şi riscă să provoace complicaţii majore: accidente vasculare cerebrale, edem pulmonar acut, decompensare cardiacă etc. În aceste situaţii limită se apelează fie la o

terapie injectabilă, fie la comprimate care se administrează sublingual pentru a se obţine un efect rapid şi intens.

Terapia cronică se iniţiază de obicei cu un singur medicament la care se adaugă, după caz, un al doilea şi un al treilea. Această **terapie stadială** ţine cont de severitatea hipertensiunii precum şi de toleranţa la tratament a bolnavului. În general, dacă nu există contraindicaţii, se începe tratamentul cu un diuretic sau un beta-blocant. Dacă aceste medicamente sunt ineficiente sau provoacă reacţii adverse grave, se pot înlocui cu altă substanţă, din altă clasă farmacodinamică, care se administrează tot în monoterapie. Se poate astfel alege un blocant al canalelor de calciu, un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau un blocant al receptorilor pentru angiotensina II. Dacă nu s-a obţinut o reducere satisfăcătoare a valorilor tensiunii arteriale cu medicamentul folosit iniţial, adică diureticul sau beta-blocantul, se poate adăuga un al doilea medicament, din altă clasă, care să potenţeze efectul hipotensor al primului. Dacă nici în aceste condiţii nu se obţine scăderea dorită a tensiunii arteriale sau dacă, în timp, după mai mulţi ani de tratament, valorile tensionale cresc chiar sub tratament, se poate adăuga un al treilea medicament la primele două care se administrează deja. În general, se recomandă ca, la acelaşi bolnav, să se administreze simultan maxim 3 medicamente, iar acestea să fie din clase farmacodinamice diferite. Deoarece obiectivul tratamentului este scăderea valorilor tensionale cu minim de disconfort pentru bolnav, se preferă începerea terapiei cu medicamentele cele mai uşor tolerate, cu reacţii adverse minime, cum ar fi diureticele, beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu cu durată lungă de acţiune, inhibitoarele enzimei de conversie. Dacă acestea nu controlează suficient valorile tensionale, doar atunci se apelează la blocantele α_1-adrenergice (prazosin), inhibitoarele simpatice centrale (clonidina, metildopa) sau vasodilatatoarele directe (hidralazina, dihidralazina). Acestea pot fi considerate medicamente de rezervă, care se utilizează doar în situaţiile în care medicaţia de primă intenţie nu este activă la respectivul bolnav. Aceste medicamente sunt de rezervă, sau de a 2-a sau a 3-a alegere, deoarece pe de o parte au efecte antihipertensive intense, iar pe de altă parte au reacţii adverse neplăcute pentru bolnav şi uneori destul de serioase.

Diureticele sunt alese, în general, pentru iniţierea terapiei unei hipertensiuni uşoare sau moderate, singure sau în asociere cu un beta-blocant. Ele scad TA prin scăderea volemiei şi prin scăderea cantităţii totale de sodiu din organism.

Există diuretice cu intensitate moderată de acţiune, care se administrează la bolnavii cu HTA uşoară şi moderată, care nu au insuficienţă cardiacă sau renală. Dintre acestea, sunt de menţionat tiazidele (**hidroclorotiazida – nefrix, butizida** etc.) precum şi altele, cu structură chimică diferită dar efecte asemănătoare, cum ar fi **indapamida (tertensif), clortalidona, clopamida**. Acestea au avantajul unei durate mai lungi de acţiune, de aproximativ 24 ore şi au în plus un efect vasodilatator direct, determinând o scădere suplimentară a valorilor tensionale. Din aceste considerente, în prezent ele sunt de preferat în tratamentul de fond al hipertensiunii arteriale. Se mai pot utiliza în tratamentul edemelor precum şi al insuficienţei cardiace cronice. Datorită creşterii eliminării renale a unor ioni şi a apei în exces, aceste diuretice pot determina, mai ales la doze mari, dezechilibre hidroelectrolitice, cu scăderea nivelului plasmatic al potasiului, magneziului, clorului. În schimb, tiazidele cresc calcemia deoarece reduc eliminarea urinară de calciu. Alte reacţii adverse de ordin metabolic ale tiazidelor, care sunt dependente de doză, ţin de creşterea glicemiei, a uricemiei (concentraţia plasmatică de acid uric), reacţie mai gravă la bolnavii suferind de gută. De asemenea, pot creşte uşor colesterolul şi trigliceridele, fapt ce se poate ameliora utilizând o dietă hipolipidică.

O altă clasă de diuretice, care se utilizează mai ales în urgenţele hipertensive şi în general pe termen scurt, sunt **diureticele de ansă**. Ele sunt astfel denumite deoarece inhibă reabsorbţia sării fără apă la nivelul porţiunii ascendente a ansei Henle din nefron. Prototipul clasei este **furosemidul (furantril)**, care are un efect foarte intens, rapid şi de scurtă durată. Din aceste motive, furosemidul administrat intravenos este unul din medicamentele de primă alegere pentru tratamentul crizei hipertensive sau al edemului pulmonar acut. Tot pe cale injectabilă, este indicat în insuficienţa renală acută, pentru forţarea diurezei, sau în tratamentul unor intoxicaţii medicamentoase. Furosemidul se poate administra şi sub formă de comprimate, pe cale orală, în tratamentul cronic al hipertensiunii arteriale, singur dar mai ales în asociaţie cu alte medicamente, în formele moderate şi severe de boală. În general, pentru tratamentul de primă intenţie al hipertensiunii uşoare se utilizează diureticele tiazidice, care nu produc dezechilibre hidroelectrolitice atât de intense ca furosemidul. În schimb, acesta are avantajul că se poate utiliza chiar în stadii avansate de insuficienţă renală. De asemenea, furosemidul este indicat în tratamentul edemelor cardiace, hepatice sau renale.

Datorită efectului intens în utilizare cronică, dar şi acută, furosemidul poate determina importante dezechilibre hidroelectrolitice. Principala problemă o reprezintă hipopotasemia, adică scăderea nivelului plasmatic de potasiu, care poate determina manifestări de grade

variate de gravitate, cum ar fi slăbiciune musculară, parestezii, hiporeflexie, somnolenţă, lipsă de poftă de mâncare (anorexie), greaţă, vărsături, constipaţie, modificări electrocardiografice şi chiar tulburări de ritm cardiac. Aceste manifestări sunt mai grave la bolnavii aflaţi sub tratament cu digitalice, cărora scăderea potasiului le poate creşte toxicitatea. Tratamentul se face prin suplimentarea aportului de potasiu, prin administrarea de clorură de potasiu oral sau injectabil (**panangin**, **aspacardin** etc.). Acestea se dau de regulă în ziua în care nu se administrează diureticul, pentru a nu fi eliminate. Alte măsuri ţin de creşterea aportului alimentar prin consumul de vegetale bogate în potasiu, cum ar fi legumele, fructele (banane, mere) şi administrarea clorurii de potasiu sub formă de aliment: „sarea fără sodiu". Alte dezechilibre electrolitice ţin de scăderea calcemiei şi agravarea unei tetanii latente. În doze foarte mari, furosemidul poate provoca surditate trecătoare sau definitivă.

Pentru combaterea hipopotasemiei induse de diureticele tiazidice şi de cele de ansă se asociază la acestea, mai ales în condiţiile unui tratament de lungă durată, **diureticele antialdosteronice** sau economizatoare de potasiu. Acestea se mai numesc aşa deoarece elimină ionii de sodiu, dar reţin ionii de potasiu şi hidrogen, prin acţiune pe tubul contort distal.

Au un efect diuretic foarte slab şi care se instalează lent în timp, de aceea de obicei nu se administrează singure în tratamentul hipertensiunii, ci doar în asociaţie cu alte diuretice, cărora la potenţează efectul antihipertensiv. Cel mai folosit diuretic antialdosteronic este **spironolactona**, care se administrează în 2-4 prize zilnice. În cure lungi, poate provoca ginecomastie şi impotenţă sexuală la bărbaţi sau tulburări menstruale la femei. În afară de utilizarea în tratamentul HTA, aceste medicamente sunt indicate în toate situaţiile însoţite de niveluri crescute de aldosteron plasmatic, cum ar fi ciroza hepatică, sindromul nefrotic sau boala Conn (hiperaldosteronism primar).

În fine, o altă clasă sunt **diureticele osmotice** care filtrează glomerular şi se elimină ca atare prin urină împreună cu echivalentul osmotic de apă, adică atrag apa şi o elimină prin rinichi.

Manitolul este reprezentantul clasei. El se administrează în perfuzie intravenoasă pentru reducerea unor edeme, cum ar fi edemul cerebral sau pentru reducerea presiunii intraoculare în criza de glaucom acut. Poate fi util în insuficienţa renală acută, dar încărcarea volemică pe care o determină presupune un risc crescut de hipertensiune arterială sau de decompensare a insuficienţei cardiace.

Blocantele receptorilor beta-adrenergici au efect hipotensor moderat, care se instalează după aproximativ o săptămână de tratament. Datorită efectului blocant al receptorilor beta1 cardiaci, ele pot fi folosite şi ca antiaritmice sau antianginoase (vezi capitolul VI.2). Beta-blocantele se utilizează în formele uşoare, moderate dar şi severe de HTA singure, ca medicaţie de primă alegere, sau în asociere cu diuretice sau vasodilatatoare. Sunt de ales în HTA întâlnită la tineri, în sindroamele hiperkinetice, la bolnavii care asociază şi angină pectorală pe fondul unei boli coronariene ischemice sau tulburări de ritm supraventricular (fibrilaţie sau flutter atrial, tahicardie paroxistică supraventriculară). Există blocante neselective ale receptorilor beta, cum ar fi **propranololul** care, prin blocarea receptorilor beta-2 de la nivel vascular sau bronşic, poate agrava anumite boli asociate, cum ar fi astmul bronşic, bolile pulmonare obstructive cronice, boli vasculospastice sau vasculare ocluzive periferice. Din aceste motive, la astfel de bolnavi, precum şi în majoritatea cazurilor de HTA, se preferă utilizarea beta-1 blocantelor selective, cum ar fi **atenololul** sau **metoprololul**. În general, beta-blocantele sunt medicamente bine tolerate şi utilizate pe scară largă în terapia HTA. Prezintă totuşi o serie de reacţii adverse nervos centrale cum ar fi tulburările de somn, oboseala, letargia. Pot determina disfuncţii sexuale la bărbaţi. Dintre efectele metabolice, nu sunt de neglijat creşterea nivelului în ser a colesterolului şi trigliceridelor, precum şi alterarea toleranţei la glucoză, de nedorit la pacienţii cu diabet zaharat. De asemenea, sunt contraindicaţi în caz de bradicardie marcată, bloc atrioventricular de grad peste 1 sau insuficienţă cardiacă.

Blocantele canalelor de calciu se numesc aşa deoarece inhibă fluxul ionilor de calciu prin canalele membranare de calciu. În consecinţă, se produce vasodilataţie, responsabilă de scăderea tensiunii arteriale. Aşa acţionează clasa dihidropiridinelor, din care fac parte **nifedipina, amlodipina, felodipina, lercanidipina** etc. Dintre ele, nifedipina are durată scurtă de acţiune şi a determinat în decursul utilizării sale creşterea riscului de infarct miocardic, motiv pentru care nu se mai foloseşte în prezent în terapia de fond a HTA. În schimb, comprimatele de nifedipină cu acţiune de scurtă durată se pot utiliza pe cale sublinguală în tratamentul urgenţelor hipertensive, deoarece în aceste condiţii îşi începe efectul în mai puţin de 3 minute. Celelalte dihidropiridine, de generaţie nouă, printre care **amlodipina**, **felodipina**, **lercanidipina**, având o acţiune prelungită, se utilizează în prezent pe scară largă, în doză unică zilnică, în tratamentul de fond al HTA.

Nicardipina se poate injecta intravenos în urgenţele hipertensive. Din punctul de vedere al **reacţiilor adverse**, dihidropiridinele sunt bine tolerate şi uneori sunt de preferat beta-blocantelor, deoarece nu au efecte metabolice, deprimante cardiace sau vasospastice. Sunt de ales la pacienţii hipertensivi care asociază şi angină pectorală, precum şi afecţiuni pulmonare bronhospastice sau maladia Raynaud. Cea mai frecventă reacţie adversă este legată de apariţia **edemelor gambiere**, care sunt datorate arteriolo-dilataţiei la nivelul gambelor şi nu decompensării unei insuficienţe cardiace. Datorită acţiunii vasodilatatoare, pot să determine şi flush sau cefalee.

Alte două clase de blocante de calciu acţionează pe canalele de calciu din miocard, motiv pentru care au un efect deprimant cardiac destul de marcat. Ele se pot folosi atât ca antihipertensive, deoarece reduc debitul cardiac, cât şi ca antiaritmice, deoarece scad excitabilitatea cardiacă, conductibilitatea şi frecvenţa cardiacă (dau bradicardie). Reprezentanţii acestei clase sunt **verapamilul** şi **diltiazemul**. Pot produce bradicardie excesivă, pot agrava un bloc atrioventricular preexistent şi pot deprima inima, cu riscul decompensării unei insuficienţe cardiace. Reacţii adverse asemănătoare produc şi beta-blocantele, motiv pentru care cele două tipuri de medicamente nu se asociază.

Inhibitorii sistemului renină – angiotensină – aldosteron sunt antihipertensive foarte eficace şi deseori folosite în prezent în tratamentul HTA, ca medicaţie unică sau în asocieri antihipertensive. Sunt utile atât în tratamentul de fond al HTA, dar şi unele dintre ele, în terapia urgenţelor hipotensive. Din aceste clase fac parte, pe lângă beta-blocante şi diureticele anti-aldosteronice, 2 clase importante de medicamente. Acţiunea lor este de reducere a efectelor vasoconstrictoare ale angiotensinei II precum şi a sintezei de aldosteron, care în mod fiziologic determină o acţiune de retenţie hidrosalină.

O clasă importantă este reprezentată de **inhibitorii enzimei de conversie (IEC),** care blochează enzima de conversie a angiotensinei I în angiotensină II, cu inhibarea sintezei de angiotensină II plasmatică şi efect vasodilatator periferic. Pe lângă acţiunea lor hipotensoare, IEC pot fi utilizaţi cu succes în tratamentul **insuficienţei cardiace** şi în perioada **post infarct acut de miocard** deoarece au un important rol de protecţie cardiovasculară. Unul din avantajele utilizării IEC în tratamentul de fond al HTA este legat de profilul mare de siguranţă, cu **reacţii adverse minime**. Cel mai des întâlnită este tusea seacă însoţită, foarte rar însă, de angioedem. Când apare acest fenomen advers, IEC trebuie înlocuit cu altă clasă de medicamente antihipertensive.

Alte efecte nedorite ţin de tulburări ale gustului, cu gust metalic în gură şi apar mai ales după administrarea de **captopril**. Mai ales la începutul tratamentului, pot provoca hipotensiune arterială, uneori ortostatică, care impune o creştere gradată a dozajului, pornind de la doze mici. Utilizarea IEC în trimestrele II şi III de sarcină provoacă **oligohidramnios** cu încetinirea sau oprirea creşterii fătului şi chiar moarte fetală, motiv pentru care sunt contraindicate în sarcină.

Dintre medicamentele mai des utilizate sunt de menţionat: **captopril**, primul IEC introdus în practică în 1977, **enalapril (enap)**, **fosinopril, ramipril** etc.

Cealaltă clasă de inhibitori ai sistemului renină-angiotensină–aldosteron sunt **antagoniştii receptorilor pentru angiotensina II,** care sunt reprezentaţi de **sartani: losartan, valsartan, irbesartan, candesartan** etc. Sunt antihipertensive foarte eficace şi deoarece sunt mai bine toleraţi decât IEC (nu dau tuse şi edem angioneurotic) sunt medicaţia de înlocuire a acestora la pacienţii care nu pot suporta tratamentul cu IEC.

În rest, au aceleaşi efecte secundare şi contraindicaţii ca şi IEC, cu deosebirea că tratamentul cu sartani este în prezent mai costisitor decât cel cu IEC.

Inhibitorii adrenergici sau **simpatoliticele** sunt o grupă mare de medicamente antihipertensive care au ca acţiune comună inhibarea sistemului nervos simpatic. Datorită acestui efect simpatolitic ele au o serie întreagă de reacţii adverse, unele chiar neplăcute, cum ar fi hipotensiunea arterială ortostatică (apare la ridicarea bruscă din poziţia culcat), sedarea, congestia nazală, depresia, scăderea libidoului etc. Aceste reacţii apar cu frecvenţe şi intensităţi diferite de la un compus la altul, dar uneori pot necesita oprirea tratamentului.

Blocantele selective ale receptorilor α_1 – adrenergici reprezentate de **prazosin** şi **urapidil** se pot administra ca medicaţie unică, de primă intenţie, a HTA uşoare şi moderate sau în asociere cu un beta-blocant şi/sau un diuretic.

Pentru a se preîntâmpina „fenomenul de primă doză" legat de apariţia unei hipotensiuni ortostatice la începutul tratamentului cu prazosin, în primele 30-60 minute, se recomandă să se administreze iniţial în doze mici seara, înainte de culcarea în pat.

Altă clasă de simpatolitice inhibă simpaticul prin acţiune pe receptorii din **sistemul nervos central**. Aşa acţionează **clonidina**, sau **metildopa (dopegyt)**.

Alături de acestea, există **blocante ale terminaţiilor simpatice periferice**, care suprimă controlul simpatic ce stimulează inima şi contractă vasele, având consecutiv efect hipotensor. Principalele reprezentante sunt **guanetidina** şi **rezerpina**.

Datorită multiplelor reacţii adverse, legate în principal de blocarea simpatică, aceste medicamente nu sunt indicate pentru tratamentul iniţial al HTA, ci sunt numai de a doua sau a treia alegere, eventual în asociere cu un diuretic.

În sfârşit, există o clasă importantă de **substanţe vasodilatatoare** directe, care sunt printre primele medicamente utilizate în tratamentul HTA. Unele dintre ele sunt active oral în tratamentul cronic de fond al HTA, fiind însă medicaţie de a treia alegere în HTA. Nu se administrează niciodată singure, ci de obicei completează un tratament hipotensor, care nu este destul de eficient. Cel mai frecvent se asociază cu diuretice şi beta-blocante. Principalele substanţe administrate oral sunt **dihidralazina (hipopresol)** şi **minoxidilul**. Există şi medicamente active parenteral, care se administrează pe cale intravenoasă în tratamentul urgenţelor hipertensive. Acestea sunt **diazoxidul** şi **nitroprusiatul de sodiu,** care au un efect hipotensor rapid şi foarte intens.

Tratamentul urgenţelor hipertensive, pe lângă cele 2 vasodilatatoare directe menţionate, poate să beneficieze şi de perfuzia intravenoasă cu **nitroglicerină,** care dilată în special sistemul venos dar şi vasele coronare, fiind indicată mai ales în hipertensiunile asociate cu boli coronariene severe. De asemenea, **labetalolul**, un beta-blocant, poate fi administrat intravenos în crizele hipertensive. Un alt medicament util este **furosemidul**, care se poate da injectabil intravenos sau intramuscular, când se aşteaptă un răspuns mai prompt şi mai intens, sau pe cale orală, la domiciliul pacientului, în creşteri ale tensiunii arteriale. **Nifedipina** comprimate, pe cale sublinguală, poate avea efect în mai puţin de 3 minute.

VI.4. Tratamentul reacţiilor anafilactice

Reacţiile alergice de tip anafilactic se instalează brusc şi sunt de diferite grade de gravitate. Se pot manifesta printr-o simplă urticarie acută mai blândă sau mai severă, caracterizată prin edem accentuat difuz sau localizat la nivelul feţei (angioedem sau edem Quincke). În

formele cele mai severe apare şocul anafilactic, care este una dintre cele mai mari urgenţe medicale. Şocul anafilactic se manifestă clinic prin angioedem important, în special al mucoaselor, cu risc de asfixie prin edem glotic, bronhospasm şi edem bronşic, precum şi prin hipotensiune arterială marcată, până la şoc.

În aceste situaţii grave, medicamentul de primă alegere este **epinefrina** sau **adrenalina** (fiole de 1 ml cu 1 mg substanţă activă), care stimulează inima prin acţiune beta-1 adrenergică directă, provoacă vasoconstricţie la nivelul pielii, mucoaselor şi în teritoriul splanhnic şi renal, prin acţiune alfa-adrenergică şi vasodilataţie în muşchi, ficat, creier, plămâni, coronare, prin efect beta-2 adrenergic. În şocul anafilactic acţionează pe mai multe planuri: combate hipotensiunea arterială, bronhoconstricţia, edemul laringian şi al arborelui traheobronşic, precum şi deprimarea inimii. În cazurile incipiente, uşoare, se injectează subcutanat 0,25 – 0,5 mg; la nevoie se poate injecta şi sublingual, până la 1 mg (o fiolă). În formele moderat-severe se injectează intramuscular 0,5 – 1 mg, repetând eventual, la nevoie, fără a depăşi 2 mg în 5 minute. În situaţiile grave şi în absenţa altor factori de risc, se injectează intravenos lent, 0,1 – 0,3 mg în 10 ml soluţie salină izotonă, repetând eventual doza după 5 – 15 minute (cu multă grijă, sub strictă supraveghere). Aritmiile cardiace, tahicardia marcată (peste 140 bătăi/minut) şi hipertensiunea arterială severă reprezintă contraindicaţii, relative însă în situaţiile de mare urgenţă.

Efedrina, un alcaloid natural cu acţiune simpatomimetică indirectă, are un efect antihipotensiv de intensitate moderată şi relativ durabilă (2 – 3 ore). Are avantajul că efectul său nu este la fel de brutal şi de intens ca al adrenalinei, deci se poate administra pe cale intramusculară sau intravenoasă în reacţiile anafilactice moderate.

Noradrenalina nu este indicată în terapia şocului anafilactic, deoarece cu toate că are acţiune hipertensivă prin efect direct alfa-adrenergic, totuşi nu are efect bronhoconstrictor şi prezintă risc de vasoconstricţie marcată.

În general, efectul simpatomimeticelor directe se instalează rapid, motiv pentru care sunt de primă intenţie în terapia şocului anafilactic.

În paralel cu acestea se administrează, tot pe cale injectabilă intramusculară sau intravenoasă, **glucocorticoizi** cu acţiune mai rapidă şi durată scurtă de acţiune. Efectul acestora se instalează mai târziu decât al adrenalinei, fiind maxim după 2 – 3 ore şi durează circa 12 ore. Pe lângă efectul lor antialergic şi antiinflamator, glucocorticoizii menţin

reactivitatea vaselor la catecolamine (adrenalină), deci potenţează şi continuă activitatea acestora (vezi capitolul IV.2).

În şocul anafilactic se utilizează **hidrocortizon hemisuccinat** în doze de 300 mg – 1 g pe zi injectabil intravenos în bolus sau în perfuzie. Se mai pot utiliza **hidrocortizon sodiu fosfat**, **prednisolon sodiu succinat (soludecortin)** sau **metilprednisolon sodiu succinat (medrol)** injectate intramuscular sau intravenos, 40 – 80 mg o dată), putându-se repeta după 6 – 12 ore. Printre corticoizii foarte potenţi, cu efect de lungă durată, dar activi în urgenţe, se numără **dexametazona sodiu fosfat** injectată intramuscular sau intravenos 0,5 – 8 mg pe zi, fracţionat la 6 – 12 ore. Durata tratamentului va fi limitată la 24 – 48 de ore, practic până la depăşirea fazei critice, după care se va continua cu corticoizi administraţi oral.

În paralel cu aceştia, se pot administra **antihistaminice anti–H_1** intramuscular sau intravenos, iar dacă bronhospasmul continuă, se foloseşte **aminofilină (miofilin)** parenteral, în injecţii intravenoase foarte lente (în 20 - 30 minute). La nevoie, se pot asocia **aerosoli cu beta-simpatomimetice (salbutamol, fenoterol, terbutalină)**.

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
BIBLIOTECA nr.1 PRECLINIC
Nr de inventar: 15.766,-
Cotă: 14.40397
CRAIOVA
RmF 96/2016

VII. MEDICAŢIA APARATULUI RESPIRATOR

VII.1. Antiastmaticele

Astmul bronşic este o entitate morfologică cu o etiopatogenie complexă şi forme clinice variate. Cu toate acestea, manifestările clinice sunt similare, iar patogenia declanşării lor este de asemenea comună. În ansamblu, astmul bronşic se manifestă sub formă de crize de bronhospasm, prin reducerea la niveluri critice a diametrului bronşic datorită unui proces inflamator la nivelul căilor aeriene.

Ţinând cont de acestea, în tratamentul astmului bronşic se folosesc în principal substanţe cu acţiune bronhodilatatoare şi substanţe cu acţiune antiinflamatoare pe arborele bronşic. Aceste două clase mari de medicamente se utilizează fie pentru profilaxia, fie pentru tratarea crizelor de astm bronşic.

Ca **bronhodilatatoare** se utilizează medicamente care fie stimulează receptorii beta-2 adrenergici din bronhii **(simpatomimetice)**, fie care blochează receptorii muscarinici tot din bronhii **(parasimpatolitice)**, fie care acţionează direct pe musculatura netedă bronşică (aşa-numitele **bronhodilatatoare musculotrope**).

Simpatomimeticele bronhodilatatoare se pot administra pe diferite căi, în funcţie de preparat şi de starea clinică. Cel mai frecvent se utilizează pe cale inhalatorie, sub formă de aerosoli. Aceştia sunt condiţionaţi în flacoane presurizate dozate ce conţin substanţa activă micronizată în particule de 1 - 8 μm, pentru a ajunge până la nivelul bronşiolelor. Utilizarea corectă a acestor flacoane este esenţială pentru a se obţine un beneficiu maxim şi a se evita dezvoltarea toleranţei în condiţiile administrării cronice. După agitarea flaconului se scoate capacul de protecţie a piesei bucale a inhalatorului, iar aceasta se ţine la 4 cm în faţa gurii deschise. După un expir lung şi complet se inspiră lent, iar la mijlocul inspiraţiei se apasă energic o singură dată pe flaconul inhalator, pentru a ieşi un singur puf. Apoi se continuă inspirul, iar la sfârşitul său se opreşte respiraţia timp de 8 - 10 secunde, pentru a permite contactul cât mai prelungit al substanţei active din aerosoli cu mucoasa bronşiolelor. Apoi se expiră lent pe nas, nu pe gură. Datorită acestor procedee destul de anevoioase, care presupun o coordonare

perfectă a respiraţiei cu momentul administrării, fapt greu de realizat mai ales la copii şi persoane cu un deficit intelectual semnificativ, în prezent se utilizează un dispozitiv de expansiune („spacer"). Acesta este un fel de rezervor de 750 ml, interpus între flacon şi gură, care facilitează pătrunderea substanţei active din aerosol în bronşiole.

Bronhodilatatoarele se pot administra sub formă de aerosoli mai ales profilactic, pentru prevenirea declanşării unei crize astmatice şi mai puţin terapeutic, în criză, deoarece, datorită bronhospasmului existent, substanţa activă pătrunde foarte puţin în bronhiole, unde trebuie să acţioneze. Totuşi, aerosolii rămân o modalitate foarte frecventă de administrare a bronhodilatatoarelor simpatomimetice, atât curativ, cât şi profilactic. Au avantajul că substanţa activă are o maximă bronhoselectivitate şi o absorbţie sistemică minimă, ceea ce îi micşorează considerabil reacţiile adverse.

În afară de aerosoli, bronhodilatatoarele se pot administra pe cale internă, sub formă de comprimate, în tratamentul profilactic al crizelor de astm.

Această cale de administrare este comodă, mai ales pentru copiii mici sau pentru persoanele care nu pot utiliza adecvat aerosolii. De asemenea, pe această cale de administrare efectul bronhodilatatoarelor este de durată mai lungă. Problema ar fi legată de riscul mai mare de reacţii adverse datorită absorbţiei sistemice a substanţei active în proporţie mai mare ca din aerosoli.

Simpatomimeticele bronhodilatatoare se administrează la nevoie şi pe cale injectabilă, subcutanat sau intramuscular. Injectarea se foloseşte mai ales pentru oprirea crizei astmatice, deoarece determină un efect rapid şi intens. Dezavantajul constă în riscul apariţiei unor reacţii adverse severe. Acestea depind în principal de gradul de selectivitate al simpatomimeticului pe receptorii beta-2 din bronhii.

Dintre substanţele bronhodilatatoare se poate vorbi în primul rând despre **adrenalină**, care este cel mai neselectiv simpatomimetic, în sensul că acţionează pe toţi receptorii adrenergici, atât alfa, cât şi beta. Adrenalina se administrează doar pe cale subcutanată, în doză de 0,2 - 0,5 ml din soluţia 1‰, în crizele astmatice. Are efect rapid şi de scurtă durată. Are dezavantajul inducerii unor **reacţii adverse** severe, mai ales cardiace. Poate provoca tahicardie, aritmii cardiace, crize hipertensive, chiar accidente vasculare cerebrale. De asemenea, poate favoriza ischemia miocardică şi astfel agravează angina pectorală şi poate declanşa chiar un infarct miocardic acut. Agită bolnavul şi îi creşte anxietatea prin stimularea receptorilor adrenergici din sistemul nervos central.

Izoprenalina (bronhodilatin) se poate administra inhalator (0,1 mg/doză în 3 - 4 doze pe zi), sublingual (comprimate de 10 mg) sau injectabil subcutanat.

În prezent, se utilizează pentru tratamentul crizei astmatice sau al altor afecţiuni însoţite de bronhospasm. Are reacţii adverse destul de importante, care sunt mai grave când se utilizează în doze mari. Acestea sunt similare adrenalinei.

Orciprenalina (astmopent), **terbutalina** şi **fenoterolul (berotec)** au o selectivitate mai mare pe receptorii beta-2 adrenergici din bronhii. Ele se pot administra inhalator (1 - 2 pufuri de 3 - 4 ori pe zi) în general pentru profilaxia crizelor astmatice şi mai rar în criză. Se pot da şi oral, sub formă de comprimate, când efectul apare după o jumătate de oră şi durează aproximativ 4 ore. Terbutalina se poate injecta subcutanat în criza astmatică deoarece efectul apare mai repede, după 10 minute şi se menţine până la 4 ore.

Salbutamolul şi **salmeterolul** au cea mai mare beta-2 selectivitate. Salbutamolul se poate administra inhalator curativ în criza astmatică de intensitate medie sau profilactic. Se pot da şi sub formă de comprimate, în tratamentul de durată al astmului. Salmeterolul are un efect ce se instalează mai lent, la 10 - 20 minute de la inhalare, dar care durează până la 12 ore. De aceea se administrează sub formă de aerosoli (2 pufuri de 1 - 2 ori pe zi) în profilaxia de durată a crizelor de astm bronşic. Avantajul utilizării acestor substanţe cu selectivitate mai mare pe receptorii beta-2 adrenergici, mai ales sub formă de aerosoli, constă în reacţii adverse mult mai reduse pe aparatul cardiovascular (crize hipertensive, tahicardie, aritmii cardiace, crize anginoase etc.). Totuşi, aceste simpatomimetice beta-2 selective administrate oral, injectabil sau inhalator în doze mari pot provoca tremor al extremităţilor şi hiperexcitabilitate nervoasă.

Utilizarea continuă, pe termen lung, a beta-stimulantelor provoacă apariţia toleranţei la acţiunea lor, cu micşorarea duratei şi chiar a intensităţii efectului bronhodilatatoarelor. De aceea, utilizarea acestor medicamente se face la indicaţia strictă a medicului şi pe perioade de timp cât mai mici.

Anumite afecţiuni concomitente ale bolnavului contraindică sau necesită prudenţă în administrarea simpatomimeticelor. Dintre acestea, sunt de menţionat tahiaritmiile, angina pectorală, infarctul miocardic în antecedente, hipertensiunea arterială, hipertiroidismul sau diabetul zaharat.

Alte bronhodilatatoare sunt reprezentate de **parasimpatolitice**, care acţionează prin blocarea receptorilor muscarinici de la nivelul

bronhiilor mari în special. Cel mai utilizat este **ipratropiul bromid (atrovent)**, care se administrează sub formă de aerosoli. Are efect bronhodilatator de intensitate moderată, care se instalează lent. Se dau aproximativ 1 - 2 pufuri de 3 ori pe zi, în special în profilaxia de durată a astmului bronşic. Este mult mai bine tolerat decât atropina, deoarece la dozele uzuale nu produce uscăciunea gurii şi alte reacţii nedorite ale acesteia. Se poate asocia cu fenoterolul, un beta-2 stimulant, şi se administrează sub formă de aerosoli, mai ales în crizele astmatice.

Bronhodilatatoarele musculotrope au efect bronhodilatator direct, prin relaxarea musculaturii netede bronşice. Sunt substanţe asemănătoare structural cu cafeina, având pe lângă efectul bronhodilatator şi alte acţiuni, unele favorabile şi altele nedorite, cum ar fi vasodilataţia, stimularea miocardului, creşterea diurezei, stimularea sistemului nervos central, stimularea secreţiei acide gastrice. Principalul reprezentant al grupei este **teofilina**, dar mai utilizată în terapie este **aminofilina**, care are proprietăţi farmacocinetice mai avantajoase.

Teofilina şi **aminofilina** se pot administra pe cale orală în profilaxia de durată a crizelor de astm bronşic.

Există preparate retard sub formă de capsule cu eliberare prelungită **(teofilina SR, teotard, theo SR)**, care se administrează după mese, în una sau două prize zilnice. Teofilina este de ales la bolnavii care nu răspund la stimulantele beta-adrenergice sau care nu le pot inhala sub formă de aerosoli.

În prezent, pe lângă utilizarea pe cale orală, teofilina se administrează injectabil intravenos în criza astmatică sau în starea de rău astmatic. Administrarea intravenoasă se face lent, în decurs de 10 - 20 minute, în doze de 5 mg/kgcorp. În doze mari sau în cazul unei injectări intravenoase prea rapide, teofilina poate cauza hipotensiune, chiar colaps, aritmii severe, convulsii şi uneori moarte subită.

În afară de aceste incidente grave, teofilina şi aminofilina, chiar în administrare internă, provoacă relativ frecvent **reacţii adverse**, ca anorexie, greaţă, palpitaţii, nervozitate, insomnii. La doze mai mari poate da tahicardie, aritmii, chiar convulsii. Din această cauză, aceste substanţe sunt contraindicate la bolnavii epileptici, cu infarct miocardic în antecedente sau cu ulcer gastroduodenal activ. Se utilizează cu prudenţă la cardiaci, hipertensivi, hipertiroidieni, la vârstnici şi la copii.

În afară de bronhodilatatoare, există şi alte categorii de medicamente utile în tratamentul astmului bronşic, în speţă cele cu acţiune **antialergică** şi/sau **antiinflamatoare.**

Se poate vorbi despre **inhibitorii degranulării mastocitare**, care împiedică eliberarea de mediatori chimici proinflamatori, în speţă de

histamină din mastocite. Ei sunt activi în profilaxia astmului bronşic alergic, putând reduce frecvenţa de apariţie a crizelor de astm. În schimb, aceste substanţe nu sunt active în tratamentul curativ al crizelor de astm bronşic, deoarece nu au efect bronhodilatator. Medicamentele din această clasă sunt **cromoglicatul disodic (intal)**, care se poate utiliza topic şi în rinită sau conjunctivită alergică. **Nedocromilul** este înrudit cu cromoglicatul şi se administrează, ca şi acesta, pe cale inhalatorie, sub formă de aerosoli presurizaţi dozaţi. Din această clasă mai face parte **ketotifenul**, care are în plus şi un efect de blocare pe termen lung a receptorilor histaminici H_1. El se administrează oral, sub formă de comprimate, de 1 sau 2 ori pe zi. Necesită un tratament pe termen lung, de mai multe luni, deoarece eficacitatea completă apare după aproximativ 4 săptămâni de tratament.

Pe lângă aceste medicamente, există o altă clasă de substanţe cu efecte oarecum similare care acţionează prin împiedicarea sintezei sau acţiunii **leucotrienelor**. Acestea sunt substanţe endogene care au acţiuni proinflamatorii şi bronhoconstrictoare, deci nefavorabile pentru evoluţia astmului bronşic. **Montelukastul (singulair)** este din ce în ce mai des utilizat, pe cale internă, în tratamentul profilactic de durată al astmului bronşic uşor sau moderat.

Glucocorticoizii sunt o grupă foarte importantă de medicamente care au o eficacitate mare în tratamentul atât de urgenţă, cât şi profilactic, al astmului bronşic. Totuşi, datorită multiplelor reacţii adverse, rămân o medicaţie de rezervă, în situaţiile limită, ameninţătoare de viaţă sau la bolnavii care nu răspund la bronhodilatatoare. Au o acţiune antiinflamatoare complexă, care este discutată pe larg în capitolul IV.2.

Cortizonii se administrează pe mai multe căi, în funcţie de starea clinică şi de stadiul bolii. Preparatele **inhalatorii**, sub formă de aerosoli, au acţiune limitată în general la bronhii, motiv pentru care provoacă mai puţine reacţii adverse sistemice. De aceea, ele sunt utilizate frecvent în profilaxia crizelor de astm bronşic, fiind de preferat cortizonilor administraţi sistemic. Produsul folosit este **beclometazona dipropionat (becotide, beclofort)**. Singura reacţie adversă mai semnificativă este legată de dezvoltarea candidozei orofaringiene.

Preparatele orale, sub formă de comprimate, sunt indicate în terapia de lungă durată a astmului bronşic care nu a cedat la bronhodilatatoare. Această modalitate de terapie trebuie începută cu grijă deoarece, pe termen lung, prezintă risc de apariţie a cortico-dependenţei. Se utilizează de obicei **prednisonul**, în doze variabile, dimineaţa după micul dejun sau o zi doză dublă urmată de o zi pauză.

Preparatele injectabile se pot administra pe cale **intravenoasă**, când au o acţiune rapidă, de aceea se indică în crizele severe de astm sau în starea de rău astmatic. Efectul începe să apară după 2 ore de la injectare şi este maxim după 6 ore. Cel mai des se utilizează preparatele cu efectul cel mai rapid, cum ar fi **hemisuccinatul de hidrocortizon** (100 - 500 mg injectate lent, la 6 - 8 ore interval). Se poate utiliza şi **dexametazona sodică**, care are un efect mai intens, dar care se instalează mai lent.

O altă cale de injectare este cea **intramusculară**, care este mai rar utilizată, în situaţii speciale, în cure de câteva săptămâni, utilizând preparate cu acţiune lentă şi prelungită **(metilprednisolon acetat, triamcinolon acetonid)**.

VII.2. Antitusivele şi expectorantele

Tusea este un simptom supărător care, în general, trebuie combătută prin medicamente, deoarece prin caracterul său repetitiv şi uneori spasmodic, poate obosi sau agrava starea generală a bolnavului. Tusea dăunătoare este cea neproductivă, adică neînsoţită de secreţii traheobronşice. În asemenea situaţii, se folosesc **antitusivele**, care reprezintă o medicaţie simptomatică utilă în cazul tusei intense sau la tuşitorii cronici. Sunt situaţii în care tusea este utilă, favorizând îndepărtarea secreţiilor de la nivelul arborelui traheobronşic. În aceste cazuri nu se administrează antitusive, ci substanţe **expectorante**, care favorizează expectoraţia, respectiv creşterea secreţiilor traheobronşice şi fluidificarea acestora.

Antitusivele acţionează prin deprimarea centrului tusei din bulb, împiedicând reflexul de tuse. Se folosesc în general derivaţi ai morfinei, care să prezinte un risc mic de dependenţă în utilizare cronică. Un exemplu este **codeina** (metilmorfină) care, pe lângă efectul antitusiv, are şi un efect analgezic de intensitate moderată, fiind utilă atunci când aceste acţiuni sunt urmărite în tratamentul bolnavului. De acţiunile codeinei beneficiază bolnavii cu fracturi de coaste, pneumotorax, cancer pulmonar, infarct pulmonar, hemoptizii. Alte antitusive utilizate în practică sunt **dextrometorfanul (tussin, humex** etc.), care este condiţionat sub formă de comprimate, sirop sau soluţie orală, fiind posibil de administrat doar la copii peste 30 de luni. Nici un derivat morfinic, aşa cum este şi dextrometorfanul, nu se utilizează la copiii mici, deoarece poate

provoca o deprimare marcată a centrului respirator sau convulsii, în cazul administrării în doze mari.

În categoria **expectorantelor** sunt cuprinse substanţe **secretostimulante**, care cresc cantitatea secreţiilor traheobronşice şi **secretolitice**, care fluidifică secreţiile. Secretostimulantele au o eficacitate terapeutică modestă. Ele se administrează asociate, în poţiuni sau siropuri. Există extracte vegetale de **Primula, Saponaria, Senega, Ipeca** precum şi substanţe de sinteză (**clorura şi iodura de potasiu, clorura de amoniu, iodura de sodiu**).

Fludificantele secreţiilor traheobronşice sau **mucoliticele** au efecte mai marcate decât secretostimulantele, fiind utilizate în afecţiuni respiratorii însoţite de hipersecreţie traheo-bronşică, cum ar fi bronşitele acute şi cronice, alte infecţii bronhopulmonare, bronhopneumopatiile cronice obstructive (BPOC), mucoviscidoza. Dintre substanţele mai des utilizate este de menţionat **acetilcisteina (ACC), carbocisteina (humex, rhinathiol** etc.), care se administrează intern (comprimate, siropuri), injectabil intramuscular sau intravenos sau în aerosoli. Se mai foloseşte **erdosteina (erdomed), bromhexina, ambroxolul** etc. Inhalarea vaporilor de apă încălzită la 50°C în care s-au dizolvat sau nu substanţe active (uleiuri volatile de brad, pin, eucalipt, mentă etc.) sau administrarea de aerosoli dintr-o soluţie salină izotonă pot avea efecte favorabile de fluidificare a secreţiilor bronşice, de umidificare a mucoasei şi de uşurare a mişcărilor ciliare.

VIII. MEDICAȚIA APARATULUI DIGESTIV

VIII.1. Antiulceroasele

Ulcerul gastric sau duodenal, precum şi boala de reflux gastro-esofagian sunt datorate în principal unui dezechilibru între factorii agresivi – suc gastric hiperacid, reflux biliar, infecţia cu *Heliobacter pylori* şi factorii protectori ai mucoasei gastrice – bariera de mucus, secreţia de bicarbonat, capacitatea de reînnoire şi cicatrizare a mucoasei gastrice şi duodenale.

Având în vedere această multitudine de factori patogeni care sunt implicaţi în declanşarea, întreţinerea şi vindecarea unei leziuni ulceroase şi arsenalul terapeutic disponibil este complex, adresându-se uneia sau mai multor verigi patogenice.

Există substanţe **antiacide**, care neutralizează aciditatea gastrică şi liniştesc relativ rapid durerea ulceroasă. Ele se folosesc mai ales în ulcerul duodenal activ, având efect simptomatic. Antiacidele scad aciditatea gastrică atâta timp cât stau în stomac, de aceea se administrează doar pe cale orală, sub formă de comprimate, pulberi sau suspensii orale. Pentru a li se favoriza dizolvarea, comprimatele trebuie sfărâmate în gură. Ele se administrează după o anumită schemă zilnică, ţinând cont de ingestia de alimente. Se recomandă o primă doză la o oră după masă, când se reduce efectul de tamponare al alimentelor. O a doua doză se dă după alte 2 ore, urmând ca după o oră să se reia ciclul masă-antiacid. În general se mai administrează o doză seara la culcare.

Antiacidele se utilizează de obicei asociate între ele sau cu alte antiulceroase. Cele mai folosite sunt hidroxidul de aluminiu şi de magneziu, carbonatul de calciu precum şi bicarbonatul de sodiu. În asocierea lor trebuie să se ţină cont că unele au efect laxativ, cum ar fi sărurile de magneziu. Altele, din contră, au efect constipant, cum ar fi sărurile de aluminiu sau de calciu.

Pe lângă antiacide, în tratamentul bolii ulceroase se folosesc **substanţe inhibitoare ale secreţiei gastrice**. Ele acţionează pe diverse verigi fiziopatologice care stimulează secreţia acidă gastrică. Mai des utilizate sunt **blocantele receptorilor histaminergici H_2**, cum ar fi

cimetidina, ranitidina, famotidina precum şi **inhibitorii pompei protonice**, cum ar fi omeprazolul şi derivaţi ai acestuia. Mai rar se utilizează în prezent **blocantele parasimpatice** (atropina, pirenzepina) sau **antigastrinicele** (proglumida). Relativ recent s-au introdus în terapeutică **analogii prostaglandinelor** PGE_1 şi PGE_2, reprezentaţi de **misoprostol** şi respectiv **enprostil**, precum şi **analogi ai somatostatinei (octreotid)**. În comparaţie cu antiacidele, această clasă de substanţe ce inhibă secreţia acidă gastrică are un efect mai intens şi cu rezultate superioare faţă de antiacide.

Blocantele receptorilor histaminergici şi inhibitorii pompei protonice sunt indicaţi atât curativ, în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal activ, cât şi profilactic, pentru profilaxia recidivelor.

De asemenea, sunt utile pentru prevenirea ulcerului de stres precum şi a celui provocat de administrarea în doze mari şi pe perioade lungi de antiinflamatorii nesteroidiene (tip aspirină). Pe lângă terapia ulcerului gastric şi duodenal, aceste medicamente sunt folosite şi în boala de reflux gastroesofagian, în două prize zilnice, dimineaţa şi seara.

Substanţele din aceste două clase se administrează cel mai frecvent pe cale orală, dar există şi forme pentru administrare injectabilă. Ele se pot asocia cu antiacide gastrice şi eventual cu medicamente împotriva bacilului *Helicobacter pylori*, pentru creşterea eficacităţii.

În general, nu determină reacţii adverse serioase. Totuşi în tratamentul îndelungat, datorită creşterii pH-ului gastric, adică a scăderii acidităţii gastrice, pot favoriza dezvoltarea infecţiilor de tract digestiv şi chiar dezvoltarea de tumori gastrice.

Analogii prostaglandinelor **PGE_1 (misoprostol)**, respectiv **PGE_2 (enprostil)** au efect protector asupra mucoasei gastrice prin creşterea secreţiei de bicarbonat şi de mucus. În plus, au efect antisecretor gastric. Aceşti compuşi sunt de ales pentru prevenirea ulcerului indus prin administrarea îndelungată de antiinflamatorii nesteroidiene (de tip aspirină), care se ştie că acţionează prin inhibarea sintezei de prostaglandine. Deoarece au efecte ocitocice, adică stimulează contracţiile uterine, aceste medicamente sunt contraindicate la femeile gravide.

În afară de antisecretorii şi antiacide gastrice, care reduc acţiunea factorilor agresivi pe mucoasa gastrică şi duodenală, foarte utili în terapia ulcerului sunt **protectoarele mucoasei gastro-duodenale**. Acestea favorizează vindecarea ulcerului în principal prin formarea unui depozit aderent pe suprafaţa leziunii ulceroase, care o protejează de acţiunea clorhidropeptică, favorizându-i astfel epitelizarea. Se utilizează

săruri de bismut, în speţă **subcitratul coloidal de bismut** (De-nol), **sucralfatul** (sucralan) sau **carbenoxolona**.

Aceste citoprotectoare trebuie administrate la distanţă de mese, cu o oră înainte sau 2-3 ore după, deoarece alimentele, precum şi antiacidele, prin scăderea acidităţii gastrice, reduc efectul benefic al moleculelor protectoare.

În patogenia ulcerului este incriminată tot mai frecvent **infecţia cu bacilul *Heliobacter pylori***, care produce o gastrită inflamatorie, ce poate evolua cu apariţia unui ulcer sau chiar a unui cancer gastric. La tot mai mulţi pacienţi li se diagnostichează, fie prin cultură după endoscopie gastrică, fie prin dozarea anticorpilor circulanţi, o infecţie cu *Heliobacter pylori*. Ca atare, acest bacil trebuie tratat cu o asociaţie de antibiotice (metronidazol sau amoxicilină sau tetraciclină sau claritromicină) şi de săruri de bismut.

Tratamentul durează aproximativ 2 săptămâni, după care se continuă doar cu un antisecretor gastric timp de aproape 6 luni. Rezultatele acestei terapii sunt bune, motiv pentru care se utilizează pe scară largă pentru eradicarea infecţiei cu *Heliobacter pylori* concomitent cu vindecarea leziunii ulceroase.

VIII.2. Prokineticele

Sub denumirea de prokinetice sunt reunite medicamentele care stimulează motilitatea gastro-intestinală. Ele sunt utile în diferite afecţiuni din sfera bilio-digestivă, cum ar fi hipomotilitatea gastrică sau refluxul gastroesofagian. Prin grăbirea golirii gastrice şi înlăturarea stazei la acest nivel au în plus şi acţiuni antivomitive. De asemenea, măresc peristaltismul intestinului subţire şi relaxează sfincterul piloric, fapt ce contribuie în plus la favorizarea progresiei bolului alimentar şi înlăturarea stazei gastro-duodenale.

Efecte prokinetice şi antivomitive are **metoclopramida**, folosită sub formă de comprimate, supozitoare sau fiole. Se administrează cu o jumătate de oră înaintea mesei pentru a stimula mobilitatea gastro-intestinală şi a relaxa sfincterul piloric şi duodenul, favorizând astfel procesul digestiv. Administrarea de metoclopramidă în doze mari poate provoca efecte nedorite de la cele mai uşoare – somnolenţă, cefalee, diaree, până la unele mai severe, cum ar fi sindromul extrapiramidal (tip boală Parkinson).

Domperidona (motilium) are proprietăţi asemănătoare metoclopramidei, dar are avantajul unor reacţii adverse la nivelul sistemului nervos central mult mai reduse.

VIII.3. Antispasticele

Prin antispastice se înţeleg substanţele care împiedică spasmele musculaturii netede. Datorită multiplelor teritorii unde există muşchi netezi, antispasticele sunt folosite în tratamentul colicilor de la nivel digestiv, biliar, reno-urinar sau pentru combaterea spasmelor musculaturii netede uterine. De aceea, sunt eficiente în tratarea dismenoreelor sau a eminenţelor de avort şi de naştere prematură.

Substanţele din această clasă înlătură spasmele prin 2 tipuri de acţiuni. Unele blochează inervaţia parasimpatică, prin acţiunea antagonistă pe receptorii muscarinici de la nivelul musculaturii netede. Astfel acţionează **atropina**, care este foarte puţin utilizată în prezent. În schimb, se foloseşte pe scară largă **butilscopolamina (scobutil)** care se poate administra pe cale orală, intrarectală sau injectabilă, în tratamentul de urgenţă al diverselor dureri colicative.

Un al doilea tip de substanţe sunt cele care blochează direct musculatura netedă de la nivelul viscerelor. Capul de serie este **papaverina**, care este un alcaloid din opiu, des folosită atât pe cale orală cât şi injectabilă în colici digestive, biliare, ureterale sau în dismenoree. Derivate de sinteză, mai nou apărute, sunt **mebeverina** şi **drotaverina (No-spa)** care sunt din ce în ce mai des utilizate în prezent.

În general, în tratamentul colicilor de diverse etiologii se foloseşte un aşa-numit „cocktail litic". Acesta constă dintr-o asociere între un medicament din fiecare din cele două clase discutate anterior (ex.: butilscopolamină şi papaverină) cu o substanţă cu acţiune analgezică (algocalmin, codeină, morfină, petidină – mialgin). Aceste asocieri au un efect calmant rapid al durerii datorate spasmului muscular, deoarece acţionează pe diferitele verigi ale lanţului patogenic ce declanşează şi întreţine durerea colicativă. Prin potenţarea acţiunii lor aceste medicamente pot fi utilizate în asociere unele cu altele, în doze mai mici decât dacă ar fi administrate singure. Se măreşte astfel beneficiul terapeutic şi se reduc reacţiile adverse.

Efectele nedorite sunt mai importante pentru antispasticele ce blochează receptorii muscarinici parasimpatici. Acestea sunt cele descrise pentru atropină (vezi capitolul II.1) şi anume uscăciunea gurii, constipaţie, tulburări de vedere, dificultăţi la micţiune etc. Ele nu se administrează la persoanele cu glaucom, cu adenom de prostată sau vârstnice, cu tulburări de ritm cardiac. Papaverina şi derivatele, având în plus şi efect vasodilatator, pot fi utile şi în afecţiunile însoţite de spasm vascular (sindromul Raynaud sau spasmele coronariene). Aceste medicamente, mai ales în injectare intravenoasă, pot provoca hipotensiune arterială marcată, aritmii, blocuri cardiace, chiar moarte subită.

De asemenea, se administrează cu prudenţă în situaţiile în care sunt contraindicate blocantele parasimpatice (vezi anterior).

VIII.4. Antivomitivele

În clasa antivomitivelor sunt cuprinse medicamentele care înlătură senzaţia de greaţă şi sunt capabile să împiedice voma. Aceste două simptome, care în esenţă nu sunt foarte grave, dar în schimb sunt foarte supărătoare pentru bolnav, pot apărea în diferite situaţii clinice. Sunt binecunoscute stările de greaţă şi vomă din crizele biliare, din alte afecţiuni gastrointestinale, din sarcină sau cele asociate răului de mişcare. Poate fi uneori gravă starea de vomă ce apare post-anestezie generală, deoarece poate să determine complicaţii importante (aspiraţia traheală a lichidului de vomă, desfacerea suturilor operatorii etc.). De asemenea, nu sunt de neglijat greaţa şi voma, care apar în mod constant după chimioterapice anticanceroase. Datorită complexităţii apariţiei procesului de vomă, există mai multe clase de substanţe care se pot folosi ca antiemetice sau antivomitive.

O primă clasă sunt cele discutate anterior şi anume prokineticele, cum ar fi **(butil) scopolamina, metoclopramida (reglan)** sau **domperidona (motilium)**. Scopolamina şi butilscopolamina se utilizează mai ales în răul de mişcare. Metoclopramida şi domperidona sunt eficace în greaţa şi voma din cauze digestive şi anume în diferite stări diskinetice (diskinezii biliare, pancreatice, intestinale).

O altă clasă de antiemetice sunt **neurolepticele fenotiazinice** (vezi capitolul III.4) care se administrează oral sau injectabil, în doze mai mici decât cele utilizate pentru indicaţiile în tratarea psihozelor. Dintre neuroleptice, se utilizează ca antivomitive mai ales **clorpromazina (clordelazin)**, **proclorperazina (emetiral)**, **haloperidolul**, **droperidolul**. Ele sunt utile pentru combaterea vărsăturilor postoperatorii, în

uremie, în boala de iradiere (pe intestin) sau în vărsăturile de cauză medicamentoasă; în speţă cele produse de citostaticele anticanceroase. Pot provoca sedare şi somnolenţă precum şi scăderea tensiunii arteriale, mai ales în ortostatism.

O clasă relativ nouă de antivomitive sunt blocanţii receptorilor serotoninergici 5-HT_3, care sunt indicaţi de elecţie în combaterea vomei produse de administrarea de citostatice anticanceroase sau prin iradierea tubului digestiv. În această grupă sunt des utilizaţi **ondansetronul (zofran)** şi **granisetronul (kytril)**.

În sfârşit, se pot utiliza pentru profilaxia vomei din răul de mişcare sau din sindromul Ménière (vertije) sau chiar din sarcină medicamente antihistaminice de primă generaţie, care blochează receptorii H_1 histaminergici. Din această clasă fac parte **prometazina (romergan)**, **clorfeniramina**, **difenhidramina** etc. Aceste substanţe au dezavantajul unor reacţii adverse de tip atropinic (uscarea gurii, constipaţie, tulburări de vedere, micţiuni dificile etc.), precum şi a unor efecte deprimante pe sistemul nervos central (sedare, somnolenţă).

VIII.5. Antidiareicele

Sindromul diareic poate avea diverse cauze, plecând de la afecţiunile infecţioase sau inflamatorii digestive, malabsorbţiile sau sindromul colonului iritabil, până la dismicrobismele intestinale date de antibiotice antibacteriene, în special de cele cu spectru larg. Diareea în sine este periculoasă doar când este severă, deoarece poate conduce la dezechilibre hidroelectrolitice importante prin pierderea excesivă prin fecale de apă şi electroliţi, într-un interval de timp scurt. Măsurile terapeutice în sindromul diareic vizează pe de o parte tratarea simptomului diaree adică reducerea emisiei de scaune lichide şi creşterea consistenţei acestora. Pe de altă parte, este necesară luarea unor măsuri de rehidratare a pacientului, cu apă şi electroliţi, care se poate face fie pe cale orală (săruri de rehidratare orală tip Gesol) sau perfuzabilă, în cazuri mai grave, în care bolnavul prezintă şi vomă. De asemenea, în acelaşi timp cu tratamentul medicamentos, bolnavul trebuie sfătuit să respecte un regim igieno-dietetic adecvat, de cruţare digestivă, pentru refacerea funcţionalităţii mucoasei intestinale.

Clasele de substanţe care scad viteza tranzitului intestinal sunt reprezentate de opioizi (derivaţi de opiu) şi de parasimpatolitice (blocante ale receptorilor muscarinici).

Morfina şi **opiul** se folosesc sub formă de tinctură de opiu, în preparatul oficinal numit tinctură Davila. **Codeina**, un derivat al morfinei, este de asemenea utilă ca antidiareic şi are în plus avantajul că are un uşor efect sedativ, analgezic şi nu prezintă risc de dependenţă la dozele utilizate ca antidiareic. În prezent se foloseşte mai ales un derivat sintetic de morfină şi anume **loperamida (imodium)** care are o selectivitate mare de acţiune pe tubul digestiv. Are durată relativ lungă de acţiune. Se administrează iniţial în doze mai mari, respectiv un comprimat după fiecare scaun diareic şi ulterior un comprimat pe zi, pe o durată de timp cât mai scurtă. Are avantajul că, deşi este un derivat opioid, nu dezvoltă practic dependenţă în utilizare cronică. Dezavantajul folosirii preparatelor opioide este legat de faptul că, prin încetinirea tranzitului intestinal, provoacă stază intestinală, care favorizează înmulţirea bacteriană la acest nivel, factor agravant în stările acute infecţioase. Totuşi, aceste medicamente sunt deosebit de utile în situaţiile în care diareea este abundentă, cu scaune frecvente, lichidiene şi există risc de deshidratare. Datorită pericolului de deprimare a centrului respirator, derivaţii opioizi nu se administrează la copiii sub 2 ani.

Alte substanţe care scad motilitatea gastrointestinală precum şi secreţiile digestive sunt blocantele receptorilor muscarinici, **atropina** şi derivatele, sau **butilscopolamina (scobutil)**. În cazul acestei clase de substanţe, constipaţia poate fi considerată un efect de nedorit atunci când se utilizează ca antiulceroase, antispastice sau antivomitive. În schimb, în cazul sindromului diareic, sunt indicate mai ales pentru tratarea diareelor uşoare sau medii.

În afară de medicaţia ce reduce tranzitul intestinal, în diaree este necesară şi utilizarea unor substanţe care acţionează prin creşterea vâscozităţii conţinutului intestinal şi care au proprietăţi adsorbante şi protectoare. Printre aceste substanţe se numără **caolinul**, silicat de aluminiu hidratat natural, care are capacitatea de a adsorbi toxinele, produşii de fermentaţie şi putrefacţie intestinală, precum şi de creştere a vâscozităţii conţinutului intestinal de către pulberea insolubilă. Calităţi asemănătoare are **diosmectita (smecta)**, care în plus creşte calitatea şi cantitatea mucusului de la suprafaţa enterocitelor. Se găseşte sub formă de pulbere în plicuri, care în amestec cu apa formează o suspensie orală ce se administrează în cantităţi de 2-3 plicuri pe zi, chiar pe perioade mai lungi de timp (1-2 luni).

Cărbunele medicinal este un cărbune vegetal activat, util atât pentru combaterea diareei cât şi a flatulenţei, distensiei abdominale secundare aerocoliei şi prezenţei în cantităţi excesive de gaze la nivel intestinal, precum şi în tratamentul diverselor intoxicaţii medicamentoase. Se poate administra pe perioade lungi de timp deoarece nu are contraindicaţii majore. **Racecadotrilul (hidrasec)** este un medicament recent apărut, util în diareea acută la sugari, copii mici, dar şi adulţi. Tratamentul este urmat până la primul scaun normal, fără a depăşi 7 zile.

VIII.6. Laxativele şi purgativele

Ambele clase de substanţe favorizează eliminarea scaunului, însă diferă ca intensitate de acţiune.

Laxativele au un efect mai blând, determinând un scaun moale, dar format, pe când purgativele au un efect mai puternic, producând scaune multiple de consistenţă lichidă sau semilichidă. În general, aceste medicamente grăbesc tranzitul intestinal, măresc conţinutul în apă al materiilor fecale, cresc volumul scaunului prin aport crescut de fibre alimentare nedigerabile (tip celuloză) sau înmoaie în mod direct scaunul. Sunt situaţii clinice în care utilizarea laxativelor este obligatorie, pentru ca bolnavul să evite efortul de defecaţie. Aşa se întâmplă postoperator, când oricum tranzitul intestinal se reia mai greu, la bolnavii cu hernie abdominală, la cei cu insuficienţă cardiacă sau boală coronariană sau în prezenţa unor afecţiuni anorectale, cum ar fi hemoroizii sau fisurile. Alte situaţii se referă la necesitatea golirii colonului sau a întregului intestin înaintea unor intervenţii chirurgicale pe colon, a unor proceduri endoscopice sau a unor investigaţii radiologice. În aceste cazuri se folosesc purgative de tip osmotic, care au efect relativ rapid, la aproximativ 3 ore, deoarece reţin apa prin osmoză şi cresc volumul conţinutului intestinal. Intensitatea efectului laxativ sau purgativ, precum şi latenţa instalării sale, sunt dependente de doză. Se folosesc **săruri de magneziu** sau **de sodiu (sulfat de sodiu)**. Preparatul **Fortrans** conţine pe lângă sulfat de sodiu, macrogol 4000, bicarbonat şi clorură de sodiu, precum şi clorură de potasiu. Se află condiţionat în plicuri care se dizolvă într-un litru de apă şi se administrează aproximativ 4 litri cu o seară înaintea intervenţiei. Se recomandă ca ultimul pahar să se bea cu 3 - 4 ore înainte de examinare.

În afară de purgativele osmotice, se recomandă în prezent **laxativele de volum**, care pot fi considerate metoda terapeutică cea mai fiziologică pentru constipaţia funcţională, cronică. În categoria acestora sunt cuprinse fibrele vegetale nedigerabile tip **metilceluloză, seminţe de in** sau polizaharizi coloidali de tip **apar (geloză)**. Acestea trebuie ingerate cu multă apă şi produc înmuierea scaunului mai lent, abia după 1 - 3 zile de tratament, în funcţie de pacient. Această categorie de laxative poate fi înlocuită cu un regim alimentar diversificat, bazat pe cereale integrale, legume bogate în fibre (varză, salată), precum şi fructe.

Un efect mai rapid decât laxativele de volum îl au **purgativele iritante**, care stimulează motilitatea intestinală prin efect iritant pe mucoasa intestinală. Acest tip de purgative nu trebuie utilizate în constipaţia habituală, cronică, deoarece provoacă în timp fenomene de colită, precum şi adaptare, chiar dependenţă. Persoana consumatoare ajunge să nu mai poată avea scaun fără a consuma purgative.

Sunt absolut contraindicate în caz de apendicită acută sau de abdomen acut şi sunt de evitat de către femeile care alăptează, deoarece se elimină prin lapte şi pot provoca diaree la sugari. Din categoria purgativelor iritante fac parte **oleul de ricin**, obţinut din seminţele de *Ricinus comunis*, **frangula** (scoarţa de cruşin), **aloesul**, **senna**, **bisacodilul (dulcolax)**. Au efect după aproximativ 6-8 ore, fiind indicate atunci când este necesară evacuarea rapidă a intestinului şi în cazuri rebele de constipaţie funcţională. Pot provoca colici intestinale, prin acţiunea stimulantă asupra mişcărilor propulsive ale intestinului subţire şi ale colonului.

Există şi **laxative** care **înmoaie scaunul** în mod direct, uşurând progresia conţinutului intestinal. De aceea, se aleg la persoanele care au dificultăţi de eliminare a scaunului (bătrâni, bolnavi imobilizaţi la pat) precum şi în afecţiunile anorectale acute (fisuri, hemoroizi), pentru a evita efortul de defecare. Se utilizează **docusatul sodic** şi **oleul de parafină**. Au efect laxativ slab, ce apare după 2-3 zile de tratament.

Utilizarea îndelungată şi incorectă a purgativelor, fără a urma o dietă bogată în fibre, poate accentua în timp constipaţia, prin lipsa stimulului fiziologic al tranzitului intestinal. În timp, pot apărea pierderi mari de apă, electroliţi, vitamine şi chiar fenomene de colită. Este aşa-numita „boală a laxativelor", greu de tratat, mai ales în condiţiile de viaţă ale omului modern, în care regimul igieno-dietetic este deseori ignorat.

IX. MEDICAȚIA SÂNGELUI

IX.1. Antianemicele

Fierul, vitamina B_{12} şi acidul folic sunt indispensabile pentru o eritropoieză normală, lipsa oricăreia dintre ele determinând apariţia unei anemii.

Fierul este esenţial pentru producerea de hemoglobină, iar în lipsa lui se formează hematii mici (microcite) cu hemoglobină insuficientă (hipocromie). Va rezulta anemia hipocromă microcitară sau feriprivă.

Fierul este adus în organism prin alimente şi se absoarbe în duoden şi jejunul proximal aproximativ 10% din cantitatea ingerată. În cazul creşterii necesarului de fier, cum ar fi anumite perioade fiziologice (menstre, graviditate, perioade de creştere rapidă), poate creşte procentul de fier absorbit până la 40%.

Carnea şi viscerele conţin în cantităţi mari fier sub formă uşor absorbabilă (fier feros Fe^{2+}), de aceea în caz de anemie feriprivă bolnavul trebuie sfătuit să mănânce produse din carne sau ficat. În vegetale, fierul este sub formă de complexe (fitaţi) greu absorbabile, deci vegetalele nu sunt o bună sursă de fier. Absorbţia fierului este scăzută în prezenţa diferitelor substanţe care pot fixa fierul, cum ar fi sărurile de calciu, magneziu etc., motiv pentru care este optim ca administrarea fierului să se facă pe stomacul gol. În sprijinul acestei idei, vine şi aceea că absorbţia fierului este optimă când în stomac este un pH acid, adică în lipsa alimentelor sau în prezenţa unor acidifianţi, aşa cum este acidul ascorbic (vitamina C). Fierul este transportat activ prin celulele mucoasei intestinale şi apoi circulat în sânge legat de o beta-globulină numită transferină. Aceasta transportă fierul în primul rând către măduva osoasă în scopul producerii de hemoglobină. Fierul care nu este reţinut de măduvă este captat de macrofage şi apoi depozitat sub două forme – feritină şi hemosiderină – în ficat, splină şi măduva osoasă.

Cauzele apariţiei unui deficit de fier sunt multiple. Pot apărea necesităţi crescute, aşa cum se întâmplă în anumite perioade fiziologice

(la nou-născuţi, mai ales prematuri, la copii în perioadele de creştere rapidă, la femeile gravide şi care alăptează). Poate fi scăzută absorbţia de fier după gastrectomie sau în sindroamele de malabsorbţie la bolnavii cu afecţiuni severe ale intestinului subţire. Totuşi, cea mai frecventă cauză de anemie feriprivă la adulţi este prin hemoragii fie acute, fie cronice, sau repetate. Menstrele abundente, metroragiile diverse, hemoragiile oculte la nivelul tractului gastrointestinal pot provoca deficit de fier şi consecutiv anemie feriprivă.

Fierul se poate utiliza atât **curativ**, în tratarea **anemiei feriprive** instalate cât şi **profilactic**, în perioadele în care există un necesar crescut. Pentru calculul cantităţii totale de fier pe care trebuie să o primească un bolnav cu anemie feriprivă se foloseşte următoarea formulă: pentru 1 g de hemoglobină lipsă sunt necesare 150 mg de fier, la care se mai adaugă între 400 mg şi 1 g de fier pentru refacerea depozitelor.

Administrarea fierului se face de obicei pe cale **orală**. Se folosesc **săruri feroase (fier bivalent)**, care se absorb bine. Ţinând cont că se absoarbe aproape 30% din cantitatea administrată, doza optimă este de 180 – 200 mg de fier pe zi, divizat în 3 prize. În prezent se folosesc comprimate retard, ce conţin 100 mg de fier şi se administrează de 1 sau 2 ori pe zi. Pentru o absorbţie optimă, aşa cum s-a menţionat anterior, preparatele de fier se administrează optim pe stomacul gol, cu o jumătate de oră înainte sau la 3 ore după mese. Pentru creşterea toleranţei, se poate începe cu doze mai mici care se cresc progresiv, iar pentru creşterea absorbţiei se asociază acid ascorbic (vitamina C). Tratamentul este de lungă durată, peste 3 luni, în funcţie de deficitul de hemoglobină. Ca preparate orale se foloseşte **sulfatul feros** (conţine 20% fier) – **ferro-gradumet** (comprimate de 105 mg fier elementar) sau **tardyferon** (drajeuri cu eliberare prelungită ce conţin 80 mg fier); **feronatul feros** (conţine 33% fier) – **ferronat** (suspensie pentru uz oral); **glutamatul feros** (conţine 22% fier) – **glubifer** (comprimate filmate).

Principala **reacţie adversă** a preparatelor orale de fier sunt fenomenele de iritaţie gastrointestinală, cu greaţă şi dureri epigastrice. În plus, la doze uzuale poate apărea constipaţia, iar la doze mari apare diaree, prin iritaţia mucoasei intestinale. Scaunul este închis la culoare. Pot apărea vertij şi bufeuri vasomotorii. Toate aceste reacţii sunt dependente de doză, ele putând fi diminuate fie prin scăderea dozelor, fie prin administrarea fierului la mese.

Terapia parenterală cu fier - pe cale intramusculară sau intravenoasă - este rezervată cazurilor când nu este posibilă administrarea orală. Se utilizează fier în complexe coloidale neionizate: **dextriferon (fier polimaltozat)**, **fier dextran**. Acestea se injectează intramuscular profund, folosind o tehnică specială de deplasare a pielii pentru a nu colora tegumentele în brun. Totuşi, în timp, pot apărea astfel de colorаţii deoarece preparatele introduse intramuscular pot fi reţinute o perioadă la locul injectării. Injectarea fierului este riscantă datorită posibilităţii apariţiei unor reacţii anafilactice, cu urticarie şi bronhospasm. Pentru a evita apariţia lor, trebuie în prealabil testată pe cale intradermică sensibilitatea la fier.

Vitamina B_{12} şi **acidul folic** sunt esenţiale pentru sinteza normală de ADN. În cazul deficitului lor, apar semne clinice şi paraclinice de anemie megaloblastică, asociate doar în cazul lipsei de vitamină B_{12} şi cu leziuni neurologice de tip nevrită periferică. Vitamina B_{12} se absoarbe la nivelul ileonului terminal după ce s-a legat în stomac de factorul intrinsec, care este secretat de celulele parietale gastrice. Necesarul zilnic de vitamină B_{12} fiind mic, excesul se depozitează în ficat, iar depozitele de aici ajung pe o perioadă lungă, de aproape 5 ani. Cel mai frecvent, deficitul de vitamina B_{12} apare la bolnavii rezecaţi gastric, care nu mai sintetizează factor intrinsec. De asemenea, poate să apară la persoane strict vegetariene, deoarece ea se găseşte exclusiv în alimentele de origine animală (carne, ficat, ouă, produse lactate). Vitamina B_{12} se administrează aproape exclusiv pe cale injectabilă, intramuscular sau intravenos. Se începe cu doze mai mari, de atac, de aproximativ 1000 µg zilnic, timp de 2 săptămâni. Ulterior se injectează 100 µg lunar, toată viaţa pentru bolnavii cu **anemie pernicioasă (Biermer)** apărută prin deficit de factor intrinsec.

Efectele tratamentului, dacă diagnosticul a fost pus corect, sunt rapide, după 2-5 zile, şi spectaculoase, atât clinic, cât şi paraclinic. Leziunile neurologice se corectează mai greu sau chiar deloc, în special cele mai vechi.

Acidul folic este prezent mai ales în alimentele vegetale proaspete, nefierte, precum şi în carne, ouă sau ficat.

Carenţa de folaţi apare fie printr-un aport alimentar insuficient – la vârstnici, la cei cu condiţii sociale precare sau în caz de regimuri carenţiale. Poate apărea deficit de folaţi şi în caz de necesităţi crescute, cum ar fi femeile gravide sau care alăptează. S-a demonstrat că deficitul matern de acid folic în timpul sarcinii este implicat în defectele de tub neural *(spina bifida)* la nou-născuţi. Bolnavii alcoolici cronici, cei cu

cancere rapid evolutive sau cei dializaţi cronic pot face anemie megaloblastică prin deficit de acid folic. În toate aceste situaţii, este necesară suplimentarea aportului de acid folic. Există comprimate de **acid folic** ce se administrează în doze de 0,4 – 1 mg pe zi în scop profilactic şi de 2 – 5 mg/zi în scop terapeutic, pe durate variabile de timp.

IX.2. Antitromboticele

Antitromboticele sunt o clasă importantă de medicamente care împiedică, pe diferite căi, coagularea sângelui sau lizează trombusul deja format (fibrinoliticele). Ele sunt utile fie profilactic, fie curativ în afecţiunile tromboembolice, respectiv în trombozele arteriale (infarct miocardic acut, accident vascular cerebral trombotic etc.) sau în trombozele venoase (embolie pulmonară, tromboze venoase profunde etc.).

În cazul trombozei arteriale, cauzate în principal de formarea trombusului alb, se utilizează profilactic în special antiagregantele plachetare.

În cazul trombozelor venoase, cauzate de formarea trombusului roşu, se utilizează profilactic anticoagulante. În ambele situaţii se folosesc curativ anticoagulante sau fibrinolitice, care se opun procesului trombogen.

Antiagregantele plachetare inhibă aderarea şi agregarea plachetelor (trombocite) la nivelul endoteliului vascular lezat şi împiedică formarea trombusului alb, plachetar. Ele cresc timpul de sângerare. Sunt indicate mai ales profilactic la bolnavii cu angină instabilă sau infarct miocardic în antecedente, post intervenţii chirurgicale pe arterele coronare (by-pass sau angioplastie) sau în accidentele vasculare cerebrale ischemice în antecedente. Cel mai cunoscut antiagregant plachetar este **acidul acetilsalicilic (aspirina),** care are în plus efecte analgezice, antipiretice şi antiinflamatorii (vezi capitolul XI).

Pentru efectul antiagregant plachetar, aspirina se utilizează în doze mici, între 50 şi 100 mg/zi, sub formă de comprimate dozate special pentru această indicaţie **(trombo-ASS, aspenter).** Aceste comprimate sunt enterosolubile, deci atacă mai puţin stomacul şi produc foarte rar fenomene de iritaţie gastrică. Alte antiagregante utilizate în prezent sunt **ticlopidina (ticlid)** şi **clopidogrelul (plavix),** ambele fiind preferate aspirinei mai ales pentru prevenirea trombozelor arteriale după angioplastie coronariană cu stent. Clopidogrelul şi ticlopidina au durată lungă de acţiune, încât după oprirea administrării lor efectul mai durează

aproximativ 7 zile. Acest fapt trebuie cunoscut de către medic sau asistentul medical în momentul în care bolnavul urmează să fie supus unei intervenţii chirurgicale. **Anticoagulantele** împiedică procesul coagulării sângelui, fiind utile pentru profilaxia primară a trombozei venoase, prevenind generarea trombusului de fibrină. Ele sunt utile şi pentru profilaxia secundară, împiedicând extinderea cheagului şi accidentele embolice. În terapeutică, există două clase mari de anticoagulante – unele sunt **injectabile** şi anume **heparina** şi **heparinoizii,** care sunt derivaţi de heparină şi altele sunt **orale** şi anume **anticoagulantele cumarinice.**

Heparina are efect anticoagulant rapid şi de durată relativ scurtă (aproape 4 ore). Există **heparinele clasice, standard,** cu masă moleculară mare (10000 UI), care se administrează intravenos în bolus (5000 UI la 4 - 6 ore) sau în perfuzie (1000 UI/oră) - **heparina sodică. Heparina calcică (calciparine)** se poate injecta subcutanat, deoarece este mai concentrată (1 ml conţine 25.000 UI) şi se poate administra în volume mici de soluţie. Efectul heparinei trebuie supravegheat clinic şi biologic prin controlarea timpului de tromboplastină parţial activat – APTT, care trebuie menţinut la valori de 1,5 – 2,5 ori mai mari decât cele normale. Dacă valorile APTT cresc peste aceste valori, există risc de hemoragii, iar dacă scad sub aceste valori înseamnă că heparina nu are efectul anticoagulant aşteptat şi pot apărea tromboze. În administrare intravenoasă, heparina este indicată pentru tratamentul curativ al trombozei venoase profunde şi al emboliei pulmonare. Durata tratamentului variază între 5 şi 10 zile, după care se continuă cu un anticoagulant oral.

În ultimii ani se utilizează în practică din ce în ce mai des heparinele cu greutate moleculară mică, cum ar fi **enoxaparina (clexane), nadroparina (fraxiparine), reviparina (clevarin)** etc. Acestea se administrează pe cale subcutanată, în priză unică zilnică în scop profilactic, sau la interval de 12 ore în scop curativ. Sunt indicate pentru profilaxia trombozelor venoase şi a emboliilor de cauză medicală sau chirurgicală (după intervenţii chirurgicale în sfera genitală sau în chirurgia ortopedică a şoldului). Se pot utiliza şi în tratamentul trombozelor venoase profunde sau în sindroamele coronariene acute (angină instabilă, infarct miocardic acut). Faţă de heparinele clasice, cu masă moleculară mare, au avantajul că provoacă mai rar accidente hemoragice.

Toate tipurile de heparine se pot administra la gravide, desigur cu luarea măsurilor de siguranţă convenite, în condiţiile în care beneficiile pentru mamă depăşesc riscurile. Ele nu traversează bariera feto-placentară.

În caz de hemoragii, se opreşte administrarea de heparină şi se administrează un antidot, **sulfatul de protamină,** care are efect rapid.

Heparinele sunt contraindicate în prezenţa hemoragiilor sau a sindroamelor hemoragipare precum şi a ulcerului gastric sau duodenal activ.

Anticoagulantele orale sunt derivaţi **cumarinici** activi pe cale orală a căror acţiune, spre deosebire de a heparinei, se instalează lent şi este de lungă durată. Acţionează prin inhibarea sintezei hepatice a unor factori ai coagulării ce aparţin complexului protrombinic (II, VII, IX şi X). Au efect maxim după 3 zile de la administrare, iar durata acţiunii se poate întinde chiar la 10 zile după oprirea administrării.

Deoarece efectul lor se datorează de fapt inhibării acţiunii hepatice a vitaminei K, aceste anticoagulante se mai numesc antivitamine K. Supravegherea clinică şi biologică a tratamentului cu aceste substanţe se face prin controlul periodic fie al timpului Quick fie, în ultimii ani, al indicelui INR. Pentru un tratament eficace şi sigur INR trebuie menţinut între 2 şi 3. Măsurarea periodică a INR este esenţială pentru monitorizarea tratamentului cu anticoagulante orale. Imposibilitatea măsurării acestui indice contraindică administrarea acestor medicamente.

În general, anticoagulantele orale sunt indicate în profilaxia şi tratamentul curativ al tromboflebitei profunde şi al trombemboliei pulmonare, în continuarea tratamentului injectabil cu heparine. Sunt de asemenea utile în profilaxia şi tratamentul complicaţiilor tromboembolice din infarctul miocardic acut şi din fibrilaţia atrială cronică sau pentru profilaxia trombozei la nivelul protezelor valvulare mecanice cardiace.

Anticoagulantele cumarinice provoacă relativ frecvent **accidente hemoragice**, care sunt mai severe decât la heparină din mai multe considerente: durează mai mult şi nu există un antidot specific, cu efect rapid. Se poate utiliza **fitomenadiona (vitamina K_1)**, care se injectează intravenos, dar aceasta îşi începe efectul după 7-8 ore. Pentru completarea efectului acesteia se fac transfuzii cu plasmă proaspătă sau se introduc intravenos concentrate de complex protrombinic. Anticoagulantele cumarinice sunt strict contraindicate în timpul sarcinii şi alăptării. Ele traversează bariera feto-placentară şi se pot elimina prin lapte, deoarece au molecule liposolubile. Pot provoca hemoragii letale la făt, precum şi malformaţii diverse. În rest, au contraindicaţii similare cu heparinele.

Compusul folosit în România este **acenocumarolul (trombostop, sintrom)**, care se găseşte sub formă de comprimate de 2 mg şi se administrează în doze variate, în funcţie de valorile INR sau ale timpului Quick.

În străinătate se foloseşte mai mult **warfarina**, care are efect mai lent (după 60 de ore) şi de lungă durată (se menţine 5 - 7 zile).

Fibrinoliticele sunt medicamente capabile să lizeze cheagul de fibrină deja format. Ele sunt utilizate doar terapeutic nu şi profilactic, în infarctul acut de miocard, embolia pulmonară, tromboza venoasă profundă şi ocluzia arterială periferică. Succesul terapiei cu fibrinolitice depinde de precocitatea tratamentului. Determină relativ frecvent hemoragie, care uneori este greu de stăpânit. Actualmente se folosesc **streptokinaza, urokinaza, alteplaza.** Au dezavantajul că preţul tratamentului este mare.

IX.3. Hemostaticele

Sub această denumire sunt reunite medicamentele capabile să oprească, prin diferite mecanisme, sângerarea. Există **hemostatice locale**, care se aplică direct pe suprafaţa sângerândă şi se utilizează pentru oprirea hemoragiilor de suprafaţă, capilare şi venoase. Acestea sunt **adrenalina** în soluţie diluată, **trombina** sub formă de pulbere, soluţie sau îmbibată în burete de fibrină sau **gelatina (gelaspon)**, sub formă de burete. Ele pot controla hemoragiile capilare din epistaxis, după extracţii dentare sau în intervenţii ORL şi de chirurgie plastică.

În afară de acestea, există **hemostatice sistemice**, dintre care unele corectează anumite deficienţe ale procesului coagulării, altele împiedică fibrinoliza şi altele acţionează prin consolidarea peretelui capilar.

Există **preparate de sânge uman** care conţin diferiţi factori ai coagulării, indicate în maladii cu deficit de aceşti factori. **Sulfatul de protamină** neutralizează specific moleculele de heparină, fiind indicat în hemoragiile prin supradozarea heparinei. **Vitaminele K** sunt indispensabile pentru sinteza hepatică a factorilor coagulării. Aşa cum s-a discutat anterior, ele se administrează de obicei injectabil în hemoragiile prin supradozarea trombostopului. **Acidul aminocaproic** şi **aprotinina** inhibă fibrinoliza, fiind utilizate în hemoragiile secundare unei fibrinolize exagerate. **Etamsilatul** creşte rezistenţa şi scade permeabilitatea capilară, fiind recomandat pentru combaterea sângerărilor capilare şi hemoragiilor retiniene. Are în general o eficacitate moderată.

X. MEDICAȚIA APARATULUI GENITAL

Miometrul este mușchiul uterin care posedă un automatism intrinsec, manifestat prin depolarizare și contracții spontane. Activitatea miometrului este controlată de sistemul nervos autonom, simpatic și parasimpatic, precum și de prostaglandine și oxitocină, prin acționarea unor receptori specifici de pe suprafața celulelor musculare netede miometriale.

Excitarea receptorilor alfa$_1$-adrenergici stimulează contracția miometrului, iar a receptorilor beta$_2$-adrenergici provoacă relaxarea acestuia. Acetilcolina stimulează contracția miometrială prin acțiune pe receptorii muscarinici. Prostaglandinele (PGE și PGF) stimulează contracția miometrială prin acțiune pe receptorii prostaglandinici, iar oxitocina stimulează, de asemenea, contractilitatea uterină prin acțiunea pe receptorii specifici pentru oxitocină.

Reactivitatea miometrului este influențată de echilibrul hormonilor sexuali, în sensul că estrogenii stimulează contracția uterină, pe când progestativele o inhibă. Nivelul hormonilor estrogeni crește mult către sfârșitul sarcinii, determinând o creștere a forței de contracție uterină și a numărului de receptori pentru oxitocină, cu creșterea consecutivă a reactivității uterine la oxitocină și favorizarea declanșării travaliului.

X.1. Ocitocicele

Ocitocicele sunt medicamente care stimulează musculatura netedă uterină. În general, uterul gravid este mai sensibil la acțiunea ocitocicelor, reactivitatea fiind maximă în preajma nașterii.

Oxitocina și **prostaglandinele** cresc predominant contracțiile fazice, ritmice ale uterului, fiind indicate pentru inducerea și susținerea travaliului sau pentru provocarea avortului terapeutic.

Derivații de ergot (ergometrina și **metilergometrina)** măresc predominant tonusul uterin, fiind folosite pentru prevenirea sau oprirea metroragiilor post partum sau post abortum.

Oxitocina este un hormon peptidic secretat de neurohipofiză, care în mod fiziologic intervine în declanşarea travaliului şi în reflexul de ejecţie a laptelui. În a doua jumătate a sarcinii creşte expresia receptorilor pentru oxitocină la nivelul celulelor miometriale, iar miometrul devine astfel mai sensibil la acţiunea stimulantă a oxitocinei endogene.

Aceasta acţionează pe receptori specifici cuplaţi cu proteinele G, cu activarea sistemului mesager secund fosfatidil-inozitol-calciu şi stimularea contracţiei muşchiului neted uterin. Oxitocina stimulează şi eliberarea de prostaglandine şi leucotriene, care cresc contractilitatea uterină.

În doze mici, oxitocina creşte atât frecvenţa, cât şi forţa contracţiilor uterine, iar în doze mari determină contracţie tetanică uterină, cu risc de ruptură uterină. Dacă se administrează unei gravide la termen, declanşează contracţii ritmice, fiziologice, care vor avea tendinţa de expulsie a fătului. Presiunea tinde să şteargă şi să dilate cervixul, uşurând expulsia, iar relaxarea dintre contracţii permite scurgerea sângelui venos matern, asigurând o bună circulaţie placentară.

Oxitocina determină şi contracţia celulelor mioepiteliale din jurul alveolelor mamare, cu favorizarea ejecţiei laptelui.

Ca **farmacocinetică**, oxitocina are efect rapid după administrarea injectabilă, deoarece nu se leagă de proteinele plasmatice. Se elimină pe cale renală şi hepatică şi are un timp de înjumătăţire plasmatic de 5 minute. Se absoarbe bine şi prin mucoasa nazală sau după administrare pe cale orală.

Este **indicată** pentru inducerea travaliului pe cale vaginală în caz de riscuri majore pentru mamă şi făt, cum ar fi incompatibilitate de Rh, diabet sau hipertensiune maternă, preeclampsie, membrane rupte, sarcină prelungită cu insuficienţă placentară. De asemenea, este indicată pentru susţinerea contracţiilor, când acestea sunt insuficiente, la începutul şi în timpul naşterii.

În perioada post partum imediat poate fi utilă pentru controlul hemoragiilor uterine după naştere transvaginală sau cezariană. Uneori este utilizată şi pentru declanşarea avorturilor în al doilea trimestru de sarcină.

În practică se foloseşte **oxitocina sintetică (oxytocina S)** soluţie de 1 UI/ml. Înaintea naşterii, oxitocina se administrează de obicei intravenos prin intermediul unei pompe de infuzie cu debit reglabil, cu monitorizarea atentă maternă şi fetală. Pentru inducerea travaliului se perfuzează într-un ritm de 0,5 - 2 mUI/ min, care se creşte la fiecare 30 - 60 minute, până când se obţin contracţii ritmice fiziologice. Nivelul maxim al perfuziei este de 20 mUI/min.

Pentru controlul hemoragiilor post partum se adaugă 10 - 40 unităţi la 1 litru de dextroză 5% şi se adaptează rata perfuziei pentru controlul atoniei uterine. Se pot administra şi pe cale intramusculară 10 unităţi oxitocină după expulsia placentei.

Reacţiile adverse la oxitocină pot apărea prin stimularea excesivă a contracţiilor uterine, cu apariţia unei hipoxii fetale sau a unor rupturi uterine sau placentare. Aceste complicaţii pot fi detectate din timp prin monitorizare fetală. Injectarea în bolus de oxitocină poate provoca hipertensiune arterială, motiv pentru care se preferă administrarea ei controlată, sub forma unor soluţii diluate.

Contraindicaţiile administrării de oxitocină includ suferinţele fetale preexistente, prematuritatea fetală, prezentaţiile fetale anormale, disproporţiile cefalopelviene, precum şi alte predispoziţii la ruptură uterină.

Prostaglandinele sunt autacoide fiziologice produse în multe ţesuturi pornind de la acidul arahidonic pe calea ciclooxigenazei 1 (COX1) – (vezi capitolul XI).

Prostaglandina E_2 (PGE_2) şi Prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) au acţiune ocitocică puternică şi provoacă contracţii uterine fazice pe tot parcursul sarcinii, administrarea lor putând induce naştere şi avort. De asemenea, înmoaie cervixul prin creşterea conţinutului de proteoglican şi modifică proprietăţile biologice ale colagenului (afectează colagenaza).

PGE_2 sintetică (dinoprostona, minprostin E_2) şi **$PGF_{2\alpha}$ (dinoprost)** sunt indicate pentru inducerea avortului în trimestrul 2 de sarcină, pentru un avort incomplet, în caz de molă hidatiformă benignă, pentru înmuierea cervixului în vederea inducerii travaliului în preajma naşterii. De asemenea, pot fi utilizate pentru tonifierea uterului şi profilaxia hemoragiilor postpartum. Utilizarea lor este condiţionată de existenţa unei integrităţi uterine.

După administrarea pe cale intravaginală intră în circulaţia maternă sau se absorb direct de către uter. Sunt metabolizate local sau după primul pasaj prin plămâni (aproximativ 25%). Metaboliţii sunt excretaţi în principal prin urină. Au un timp de înjumătăţire plasmatic de 2,5-5 minute.

Pentru inducerea travaliului, **dinoprostona (prepidil)** se utilizează fie ca gel (0,5 mg PGE_2/unitate), fie sub forma unui sistem vaginal cu eliberare controlată (10 mg PGE_2) care eliberează PGE_2 *in vivo* la o rată de aproximativ 0,3 mg/oră la fiecare 12 ore. Există şi supozitoare vaginale ce conţin PGE_2, care sunt utilizate în scop abortiv. Se administrează câte 1 supozitor la intervale de 3-5 ore, în funcţie de răspunsul

uterin. Intervalul mediu până la declanşarea avortului este de 17 ore, dar în peste 25% din cazuri avortul este incomplet şi necesită intervenţii suplimentare. Pentru înmuierea cervixului la termen, în vederea favorizării instalării travaliului, se utilizează un sistem vaginal cu 10 mg PGE_2 sau gel vaginal cu 0,5 mg PGE_2 aplicat la fiecare 6 ore. Există şi comprimate de PGE_2 pentru administrare orală (0,5-1,5 mg/oră) care au eficacitate similară cu oxitocina intravenoasă, dar superioară oxitocinei orale în declanşarea travaliului.

Pentru inducerea avortului în primele săptămâni de amenoree se poate utiliza combinaţia dintre un analog de PGE_1 **(misoprostol – cytotec)** şi un antiprogestativ **(mifepristona).** Misoprostolul este la fel de eficient pe cale orală cât şi vaginală, dar aceasta din urmă a fost asociată cu o creştere a incidenţei sepsisului, motiv pentru care se preferă calea orală.

Provoacă relativ frecvent **reacţii adverse,** dintre care mai neplăcute sunt cele gastrointestinale (greaţă, vomă, diaree), fiind mai des întâlnite după administrarea de $PGF_{2\alpha}$. Mai pot da cefalee, ameţeli, bufeuri, chiar frisoane. În general, la doze uzuale nu au toxicitate fetală. Sunt **contraindicate** în caz de distonii uterine, suferinţă fetală, operaţie cezariană în antecedente, astm bronşic sau glaucom matern.

Alcaloizii din ergot – secara cornută *(Claviceps purpurea)* – au acţiune stimulantă uterină prin acţionarea pe receptorii $alfa_1$-adrenergici şi serotoninergici. Sensibilitatea uterului la efectul stimulant al derivaţilor de ergot creşte foarte mult în timpul sarcinii prin creşterea dominaţiei receptorilor $alfa_1$-adrenergici la nivel uterin pe măsura progresiei sarcinii.

În doze mici, derivaţii de ergot induc contracţii şi relaxări ritmice uterine. Prin acţiunea uterotonică, cresc tonusul bazal şi sunt închise sinusurile venoase din miometru, fapt ce poate explica efectul hemostatic, cu oprirea hemoragiilor uterine.

În doze mari, derivaţii de ergot determină o contractură puternică şi prelungită, cu risc de tetanie uterină. În aceste condiţii, scade marcat circulaţia utero-placentară, se poate produce ruptură uterină, cu traumatizarea fătului şi risc de embolie de lichid amniotic.

Dintre preparatele folosite pentru acţiunea uterotonică sunt de menţionat **ergometrina maleat (ergomet)** care este un alcaloid natural, ce se injectează i.m. sau i.v., **metilergometrina,** un produs de sinteză mai activ decât ergometrina, **ergonovina (ergotrat)** şi **metilergonovina (methergine)** care se pot administra oral sau parenteral. Ultimele 2 substanţe active au acţiune mai selectivă pe uter.

Aceşti derivaţi de ergot sunt **indicaţi** pentru profilaxia şi tratamentul hemoragiilor post partum şi post abortum.

Ca **reacţii adverse** pot produce, în doze mai mari, tetanie uterină cu suferinţă fetală şi chiar ruptură uterină. Pot creşte tensiunea arterială şi favoriza spasmele vasculare.

Sunt **contraindicate** în timpul sarcinii sau al naşterii, putându-se utiliza post partum, dar după eliberarea umărului anterior al copilului. De asemenea, nu se dau în cazul unor afecţiuni materne concomitente, cum ar fi hipertensiunea arterială, bolile cardiace, bolile vasculare obliterante, tulburările hepato-renale.

X.2. Tocoliticele

Tocoliticele sunt medicamente care provoacă relaxare miometrială şi împiedică contracţiile uterine. Sunt **indicate** pentru profilaxia şi tratamentul iminenţei de avort sau de naştere prematură.

Există mai multe clase de tocolitice:

- stimulantele beta2-adrenergice care acţionează pe receptorii beta2 de la nivelul uterului, cu consecinţe relaxante;
- inhibitorii secreţiei prostaglandinelor, reprezentaţi de unele antiinflamatorii nesteroidiene.

Stimulantele $beta_2$-adrenergice relaxează uterul şi inhibă contracţiile uterine, fiind utile atât în iminenţa de avort şi de naştere prematură, cât şi în caz de hiperkinezie în timpul travaliului sau pentru pregătirea operaţiei cezariene.

Sunt **indicate** în urgenţe, în perfuzie intravenoasă (sub supraveghere medicală). Pentru întreţinerea efectului se recomandă injecţii intramusculare, subcutanate, administrare orală sau rectală. Pentru efectul tocolitic sunt de ales $beta_2$-stimulantele selective, cum ar fi salbutamolul, terbutalina sau ritodrina, care este un uterorelaxant selectiv.

$Beta_2$-stimulantele pot produce reacţii adverse prin pierderea selectivităţii şi acţiunea pe receptorii β_1-adrenergici. Acestea se pot manifesta prin tahicardie, palpitaţii, tremor, anxietate, sudoraţie, greaţă, vomă, retenţie hidrosalină, hiperglicemie şi hipokaliemie.

Antiinflamatoarele nesteroidiene inhibă sinteza de prostaglandine uterostimulatoare. Sunt indicate pentru prevenirea naşterii premature şi pentru uşurarea simptomelor dismenoreei. **Indometacina,** în doze de 25 mg sau **ibuprofenul** în doze de 400 mg, sunt de preferat aspirinei, care este activă în doze mai mari, are durată scurtă de acţiune şi, în plus, poate agrava sângerările uterine prin inhibarea agregării plachetare.

Totuşi, antiinflamatoarele nesteroidiene nu se administrează în ultimele săptămâni de sarcină deoarece favorizează închiderea canalului arterial la făt.

Alcoolul etilic, în doze mari, are proprietăţi tocolitice marcate. La concentraţii plasmatice de 150 mg la 100 ml inhibă complet contracţiile uterine. Pentru prevenirea naşterii premature se perfuzează o soluţie de 10% alcool etilic în glucoză izotonă, în doze de 12,5 ml/kg. Dozele mai mici, administrate oral sub formă de băuturi alcoolice concentrate, pot fi utile pentru calmarea colicilor uterine ale dismenoreei.

Sulfatul de magneziu se utilizează foarte rar în prezent, în general în caz de intoleranţă la beta$_2$-agonişti. Este indicat pentru combaterea convulsiilor din eclampsie, iar la doze mari are efect tocolitic. Există fiole de 125 sau 500 mg/ml care se administrează în perfuzie intravenoasă.

În caz de supradozare, pot apărea reacţii adverse relativ grave – deprimare cardiacă şi respiratorie atât pentru mamă, cât şi pentru făt, precum şi bloc neuromuscular.

XI. ANALGEZICELE, ANTIPIRETICELE ŞI ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE

Această grupă terapeutică cuprinde o gamă largă de substanţe active, cu structuri foarte variate, dar care au proprietăţi farmacodinamice şi farmacotoxiologice relativ asemănătoare. Medicamentele din această clasă au 3 efecte majore: **analgezic, antipiretic** şi **antiinflamator.**

Efectul lor analgezic diferă de cel al opioidelor, deoarece ele acţionează prin scăderea pragului sensibilităţii dureroase, şi nu prin creşterea suportabilităţii. Intensitatea efectului lor analgezic este comparabilă cu a codeinei. Datorită faptului că au şi acţiune antiinflamatoare, au efect în special asupra durerilor de cauză inflamatorie. Efectul antipiretic constă în reducerea temperaturii corporale anormal crescute în diferite situaţii patologice, cu revenirea ei către valorile fiziologice.

Eficacitatea lor este simptomatică, iar spectrul de afecţiuni în care sunt indicate este larg, având în vedere acţiunile lor variate: dureri de intensitate mică sau moderată, în special de natură inflamatorie, de diverse etiologii (cefalee, nevralgii, mialgii, artralgii, dismenoree, dureri postoperatorii). Acţiunea lor antiinflamatorie este evidentă în diferite boli reumatice: reumatismul poliarticular acut, poliartrita reumatoidă, spondilita anchilopoietică etc.

În afara acestor indicaţii majore, unele medicamente din această clasă inhibă funcţiile plachetare, având **efect antiagregant plachetar**, util clinic în profilaxia pe termen lung a afecţiunilor trombotice arteriale.

De asemenea, înrudit cu proprietăţile antiinflamatoare este efectul protector faţă de arsurile solare şi prin ultraviolete, folosirea lor înaintea expunerii la soare putând împiedica apariţia eritemului dureros.

Mecanismul lor de acţiune face ca această grupă de substanţe să prezinte şi alte acţiuni terapeutice considerate indicaţii secundare, în afara primelor trei, principale. Astfel, micşorează motilitatea intestinală şi reduc mişcarea apei şi electroliţilor spre lumenul intestinal putând fi utile, sub formă injectabilă, la bolnavii cu diaree consecutivă iradierii intestinului. De asemenea, inhibă contracţiile uterine, având efect tocolitic, utilizat terapeutic în dismenoree sau pentru prevenirea naşterii pre-

mature. Datorită favorizării închiderii canalului arterial (comunicare între artera pulmonară şi aortă, caracteristică circulaţiei fetale) sunt indicate la nou-născuţii la care persistă acest canal arterial. Evident sunt contraindicate în preajma naşterii, moment în care, pe lângă întârzierea declanşării travaliului, pot favoriza închiderea prematură a canalului arterial.

Această multitudine de efecte benefice decurge din **mecanismul** principal **de acţiune** al acestor substanţe, comun pentru întreaga clasă. Ele reduc sinteza de prostaglandine prin inhibarea ciclooxigenazei (COX), enzimă ce catalizează ciclizarea oxidativă a acidului arahidonic, cu formarea de endoperoxizi ciclici, precursori ai prostaglandinelor (PG), prostaciclinei (PGI_2) şi tromboxanilor (TX). **Aspirina (acidul acetilsalicilic),** care poate fi considerată capul de serie al acestei clase şi standardul după care au fost măsurate efectele antiinflamatorii ale altor agenţi sintetizaţi ulterior, inhibă ireversibil ciclooxigenaza plachetară, în comparaţie cu celelalte substanţe, care o inhibă reversibil.

Ciclooxigenaza există în 2 izoforme: ciclooxigenaza –1 (COX-1) şi ciclooxigenaza – 2 (COX – 2), cu funcţii diferite. COX-1 este o enzimă constitutivă, prezentă în multe ţesuturi, favorizând producţia tonică de prostanoizi necesari unor procese fiziologice (protecţia mucoasei gastrointestinale, funcţia renală, plachetară, homeostazia vasculară). COX-2 este o enzimă inductibilă sub acţiunea citokinelor eliberate în cadrul unui proces inflamator sau a unor reacţii febrile de diferite cauze. Consecutiv acestor stimuli proinflamatori, în ţesutul supus agresiunii COX-2 catalizează producerea unor cantităţi mari de prostaglandine, în special PGE_1 şi PGE_2, care contribuie la apariţia congestiei şi edemului din inflamaţii, precum şi a durerii şi febrei. Aspirina şi alte substanţe cu efecte similare (sintetizate cu mai mult timp în urmă) inhibă ambele tipuri de ciclooxigenază. Prin inhibarea COX-2 se explică efectul analgezic, antipiretic şi antiinflamator, iar prin inhibarea COX-1 apar unele reacţii adverse comune acestei clasei de substanţe. Recent, s-au descris o serie de inhibitori selectivi ai COX-2 **(celecoxib, rofecoxib)** cu efecte benefice similare cu preparatele clasice, dar fără reacţiile adverse legate de inhibarea COX-1. În schimb, aceste ultime substanţe nu au efecte antiagregante plachetare.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) tind să se acumuleze în ţesuturile inflamate, chiar sub formă legată de proteinele plasmatice, datorită permeabilităţii mai mari a capilarelor la acest nivel. Efectul antiinflamator este cu atât mai intens, cu cât medicamentul respectiv se leagă mai mult de proteinele plasmatice.

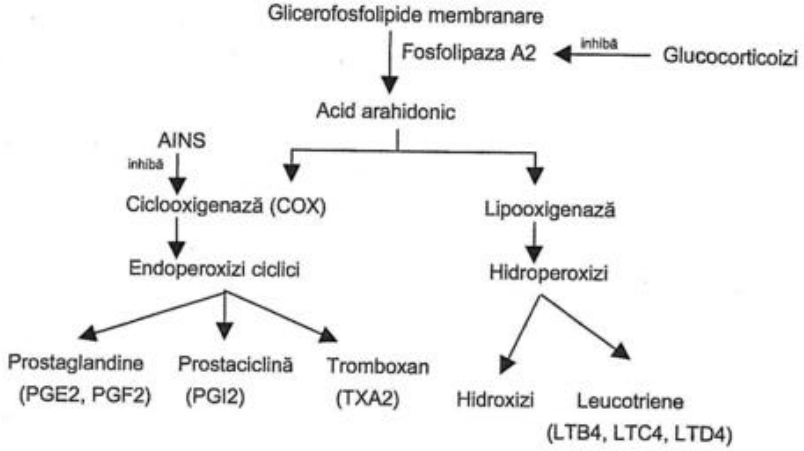

Fig. XI.1. Lanţul de sinteză al eicosanoidelor şi locul de acţiune inhibitoare al antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) şi al glucocorticoizilor.

Aşa cum s-a menţionat anterior, inhibarea neselectivă a COX, cu reducerea sintezei de prostaglandine, unele cu funcţii benefice organismului, poate cauza multiple **reacţii adverse**. Pe primul loc se află fenomenele de iritaţie gastrică şi intestinală, care sunt mult mai puţin frecvente şi mai puţin grave în cazul produşilor care inhibă selectiv doar COX-2. Mai ales după un tratament prelungit poate apărea o gastrită difuză, uneori cu sângerări în suprafaţă, cu eroziuni superficiale şi chiar cu ulcere gastrice. Cel mai pronunţat risc ulcerigen îl are fenilbutazona, urmată de indometacin, naproxen, piroxicam. Efectul ulcerigen este crescut dacă înghiţirea preparatelor se face pe stomacul gol, datorită acţiunii iritante locale, şi redus de ingestia de preparate enterosolubile sau de administrarea injectabilă sau intrarectală. În aceste cazuri, riscul nu este exclus total, deoarece efectul ulcerigen apare prin inhibarea formării unor prostaglandine, în special de tip E, care au efect citoprotector, prin micşorarea secreţiei clorhidropeptice şi creşterea secreţiei de mucus. Din aceste motive, preparatele ce inhibă neselectiv COX sunt contraindicate la bolnavii cu ulcer activ şi se administrează sub protecţie de antiacide, antihistaminice antiH_2, inhibitori ai pompei protonice sau misoprostol (analog de PGE_1) la bolnavii cu antecedente ulceroase.

O altă categorie de reacţii adverse comune clasei o reprezintă efectele pe rinichi, datorate în parte inhibării sintezei de prostaglandine, cu rol vasodilatator la nivel arterial renal, precum şi cu rol de stimulare a

secreţiei de renină şi aldosteron. Astfel, pot determina fenomene de retenţie hidrosalină, prin scăderea clearance-ului ionilor de sodiu şi a creatininei. Aceste fenomene sunt marcate pentru fenilbutazonă şi tind să se estompeze după 2-3 săptămâni de tratament prin intervenţia unor procese compensatorii. Retenţia hidrosalină poate avea consecinţe nedorite la bolnavii cu insuficienţă cardiacă sau ascită. În plus, scăderea fluxului sanguin renal şi a filtrării glomerulare poate fi cauză de insuficienţă renală la bolnavii cu afecţiuni renale cronice. Uneori, fenomenele pot fi mai grave, prin apariţia chiar a unor leziuni renale după tratament îndelungat cu unele produse din această clasă, în special derivaţi de paraaminofenol (fenacetină). Poate apărea aşa-numita "nefropatie fenacetinică" cu fenomene de nefrită interstiţială, sindrom nefrotic şi chiar necroză papilară.

Datorită implicării în funcţionalitatea spermatozoizilor, produsele din această clasă pot afecta fertilitatea masculină.

Un alt fenomen comun şi încrucişat pentru substanţele inhibitorii ale sintezei PG sunt reacţiile de tip anafilactoid, cu spasm bronşic, edem laringian, ajungând până la fenomene de şoc-colaps. Sindromul este mai frecvent la bolnavii astmatici şi la alergici, iar mecanismul său nu este de natură alergică. Se datorează faptului că inhibarea ciclooxigenazei deviază metabolismul acidului arahidonic spre sinteza de leucotriene (LT), ceea ce poate duce la apariţia astmului bronşic sau la agravarea acestuia. Antileucotriene de tipul montelukast sau zafirlukast sodic inhibă specific receptorii pentru LTC_4 şi LTD_4, având efect antiastmatic, cu eficacitate maximă pe astmul produs de antiinflamatoarele nesteroidiene (în special astmul produs de aspirină).

Aşa cum s-a menţionat anterior, medicamentele inhibitoare neselective ale COX au şi efect antiagregant plachetar, prin inhibarea sintezei de tromboxani, cunoscuţi ca proagreganţi. Cresc astfel timpul de sângerare şi riscul de hemoragii, mai ales gastrointestinale. Produşii care inhibă selectiv COX-2 nu ar trebui să aibă efect antiagregant plachetar, deoarece doar COX-1 este implicată în funcţionalitatea trombocitelor. Deci, ele nu pot fi utilizate ca antitrombotice şi nici nu cresc timpul de sângerare, aşa cum o fac inhibitoarele neselective de COX. Totuşi, se pare că sinteza de prostaciclină este legată de activitatea COX-2, iar prostaciclina este cunoscută a avea efect antiagregant plachetar. Deci, inhibitoarele specifice ale COX-2 ar putea creşte agregabilitatea plachetară, cu favorizarea trombozelor arteriale. Semnificaţia clinică a acestei teorii nu este încă elucidată.

Alte reacţii adverse, specifice unei anumite substanţe medicamentoase, vor fi analizate detaliat în cele ce urmează.

În prezent, există o gamă foarte largă de substanţe active care asociază, cu intensităţi diferite, efecte analgezice, antipiretice şi antiinflamatorii. După structura lor chimică, acestea se pot grupa în mai multe familii, dar în afara acestora există şi alte substanţe cu structuri diferite, care se pot asocia în funcţie de caracteristicile lor farmacodinamice.

Astfel, principalele familii chimice sunt:

– salicilaţii, reprezentaţi în principal de acidul acetilsalicilic;

– derivaţii de paraaminofenol, cum sunt fenacetina şi paracetamolul;

– derivaţii de pirazolon şi pirazolidindionă, ca metamizolul şi respectiv fenilbutazona;

– acizii indolacetici şi analogii, ca indometacina şi sulindacul;

– acizii arilalifatici, grupă din care fac parte mai mulţi acizi cu efect antiinflamator (ibuprofen, naproxen, diclofenac etc.);

– oxicamii, ca de exemplu piroxicamul şi tenoxicamul.

Dintre acestea, salicilaţii şi derivaţii de paraaminofenol (paracetamolul) şi de pirazolon (metamizolul sodic) se folosesc în special pentru efectul lor analgezic şi antipiretic, în mod ocazional şi pe perioade scurte de timp. Medicamentele din celelalte clase se folosesc mai ales pentru acţiunea lor antiinflamatoare, în diferite afecţiuni reumatice.

Reprezentantul principal al clasei salicilaţilor este acidul acetilsalicilic (aspirina), ester al acidului acetic cu acidul salicilic. Este printre cele mai vechi (utilizat de peste 100 de ani) şi posibil mai des utilizate substanţe cu efecte analgezice, antipiretice şi antiinflamatorii de intensitate moderată. Folosirea sa largă se datorează atât multiplelor indicaţii, cât şi faptului că este în grupa substanţelor ce se pot elibera fără prescripţie medicală (OTC - *over the counter drugs*) şi, în plus, are un preţ foarte redus. Totuşi, în ultimul timp, s-a restrâns utilizarea sa ca antiinflamator, fiind înlocuit în special de ibuprofen sau naproxen, la fel de eficiente şi cu un profil de siguranţă superior. În acelaşi timp, s-a extins utilizarea sa ca antiagregant plachetar, în profilaxia de durată a afecţiunilor trombotice arteriale.

Administrat oral, acidul acetilsalicilic prezintă acţiuni diferite în funcţie de doză. La doze mici, de aproximativ 100 - 150 mg/zi, are efecte antiagregante plachetare de lungă durată, aproximativ 8-10 zile, cât reprezintă viaţa unui trombocit. Aceasta se datorează faptului că aspirina inhibă ciclooxigenaza plachetară prin acetilare ireversibilă, cu inhibarea consecutivă a sintezei tromboxanilor, care au proprietăţi agregante plachetare.

În doze de 300-500 mg o dată, aproximativ 2 g/zi, aspirina are efecte analgezice şi antipiretice, cu durată de 4-6 ore. Aspirina este eficientă în special în reducerea durerii de intensitate mică sau moderată (cefalee, mialgii, nevralgii, dureri dentare, dismenoree, dureri reumatice variate).

În doze mai mari, ce depăşesc 3 g/zi la adult, are efect antiinflamator. Se foloseşte cu efecte favorabile în reumatismul poliarticular acut, poliartrita reumatoidă, precum şi în alte afecţiuni reumatice acute sau cronice.

Acidul acetilsalicilic interferă şi cinetica acidului uric. În doze medii (analgezice) scade eliminarea acidului uric prin inhibarea secreţiei sale urinare, deci nu este indicată folosirea sa ca analgezic la pacienţii cu gută. În doze mari însă, de ordinul celor antiinflamatorii, are efect uricozuric prin scăderea reabsorbţiei acidului uric în tubii contorţi proximali.

Aspirina are şi efect tocolitic (relaxează uterul), fiind utilă în tratamentul dismenoreei. Se administrează cu prudenţă la femeile gravide, dar se opreşte tratamentul înaintea naşterii, datorită riscului de sângerare.

În plus, aspirina are şi efecte asupra sistemului nervos central. Influenţează respiraţia – la doze medii o creşte, iar la doze mai mari o deprimă. La doze mari poate determina excitaţie, convulsii, confuzii, psihoză toxică, precum şi greaţă şi vărsături de origine centrală.

Are şi o serie de efecte metabolice şi endocrine, cum ar fi favorizarea eliberării de ACTH şi inhibarea sintezei hepatice de protrombină.

Din punct de vedere **farmacocinetic**, acidul acetilsalicilic este un acid organic cu un pKa de 3,5, care se absoarbe rapid în stomac şi intestinul proximal, iar creşterea pH-ului gastric îi măreşte solubilitatea, cu favorizarea absorbţiei. Este avantajoasă administrarea sa sub formă de preparate tamponate (asociere cu antiacide, alcalinizante) sau sub formă de comprimate dizolvate în apă atât datorită faptului că aceste forme grăbesc şi cresc absorbţia, cât şi faptului că reduc acţiunea iritantă gastrică a salicilatului.

Dacă se doreşte un efect rapid, în aproximativ 30 de minute, se folosesc comprimate obişnuite, care se desfac în apă şi se iau pe stomacul gol. Preparatele enterosolubile (solubile în intestin) pot fi superioare celor tamponate prin faptul că previn dizolvarea substanţei active în stomac.

Reacţiile adverse ţin în principal de afectarea gastrică, efectele nedorite fiind de intensităţi variabile, de la simple epigastralgii, cu greaţă şi vomă, până la sângerări digestive uşoare sau uneori grave. Poate determina creşterea enzimelor hepatice şi foarte rar hepatită. Poate afecta funcţia renală, provoacă sângerări diverse sau induce reacţii alergice sau anafilactoide, care pot avea caracter încrucişat pentru toate antiinflamatoarele nesteroidiene.

Utilizarea sa la copiii cu diverse viroze a fost asociată cu o creştere a incidenţei sindromului Reye, complicaţie gravă, dar a cărei corelaţie cu administrarea aspirinei nu este certă în prezent. Totuşi, se recomandă înlocuirea acesteia cu paracetamolul în scop analgezic şi antipiretic la copiii cu afecţiuni virale.

Aspirina poate produce afectări parenchimatoase hepatice şi renale, reversibile, şi poate provoca reacţii alergice (2% din cazuri).

În doze mari, poate apărea "salicism" caracterizat prin greaţă, vomă, tinitus, ameţeli, tulburări de vedere, hipertermie, fenomene reversibile la reducerea dozajului. Dozele toxice provoacă o stare de acidoză prin acumularea metaboliţilor acidului salicilic şi deprimarea centrului respirator, fapt ce favorizează reţinerea salicilatului în organism, cu creşterea toxicităţii sale. **Tratamentul intoxicaţiei acute** se face prin combaterea hipertermiei, rehidratare, corectarea acidozei şi alcalinizarea urinii, perfuzii cu bicarbonat de sodiu, corectarea hipoglicemiei prin administrare de glucoză, combaterea hemoragiilor prin transfuzii de sânge şi fitomenadionă etc.

Paracetamolul este în prezent foarte utilizat ca analgezic în dureri uşoare sau moderate, precum şi ca antipiretic. Se preferă la pacienţii cărora nu li se poate administra aspirină: alergie sau intoleranţă la salicilaţi, hemofilie, antecedente de ulcer gastric, bronhospasm declanşat de aspirină, artrită gutoasă, copii cu infecţii virale. Nu se utilizează în manifestări inflamatorii deoarece nu posedă efect antiinflamator la concentraţiile realizate de dozele terapeutice.

Paracetamolul poate afecta toxic rinichiul (nefrită interstiţială) şi ficatul (creşterea transaminazelor). În intoxicaţia acută, pe lângă ameţeli, stare de excitaţie, dezorientare temporo-spaţială, poate apărea o citoliză hepatică masivă, uneori fatală. Deoarece toxicitatea hepatică este probabil datorată metabolitului său toxic, care este inactivat de către glutation, se administrează doze mari de compuşi tiolici – de tip acetilcisteină – care sunt sursă de glutation pentru ficat.

Paracetamolul se administrează oral, având o biodisponibilitate bună, iar dozajul variază între 325 - 500 mg de 4 ori/zi, maxim 2,5 g/zi. La copii dozele utile sunt de 125 - 250 mg o dată, în funcţie de vârstă.

Metamizolul sodic (noraminofenazonă, algocalmin) este un derivat de aminofenazonă bine solubil în apă, ceea ce permite prepararea de soluţii injectabile. Are toate proprietăţile aspirinei, efectul analgezic fiind mai intens decât cel antipiretic, dar efectul său antiinflamator este slab. În comparaţie cu aminofenazona, nu prezintă risc cancerigen, dar poate declanşa agranulocitoză la bolnavii cu alergie la derivaţi de pirazol sau cu antecedente de agranulocitoză, la care administrarea sa este total contraindicată.

Fenilbutazona şi **oxifenbutazona** au în principal acţiune antiinflamatorie, antireumatică, putând calma durerea şi scădea fenomenele inflamatorii în poliartrită reumatoidă, spondilită anchilopoietică, reumatism cronic, tromboflebită, criză gutoasă. În această ultimă situaţie, au efect favorabil şi datorită acţiunii uricozurice slabe a dozelor terapeutice.

Prezintă multiple **reacţii adverse**, pe primul loc ca frecvenţă situându-se iritaţia gastrică, cu manifestări variate, până la riscul activării bolii ulceroase latente, cu favorizarea complicaţiilor: melenă, perforaţii gastrice. La începutul tratamentului poate provoca retenţie hidrosalină, cu creşterea volemiei şi uneori cu edeme. Prezintă risc de leucopenie, anemie aplastică, chiar agranulocitoză şi aplazie medulară. Datorită multiplelor sale reacţii adverse, fenilbutazona şi derivaţii sunt **contraindicaţi** la vârstnici, ulceroşi, cardiaci, hipertensivi, bolnavi cu afecţiuni renale, hepatice, hematologice sau cu alergie la pirazoli. În S.U.A. şi multe ţări europene utilizarea lor a fost interzisă.

Se administrează oral, în doze de 600 mg/zi, divizate în 3 prize, după mese, timp de 7-10 zile. În general, datorită riscului acumulării, nu se administrează pe perioade lungi de timp. Se poate administra intrarectal, intramuscular sau sub formă de unguente 4%.

Indometacina este principalul derivat de acid indolacetic utilizat în special ca antiinflamator. Este cel mai puternic inhibitor al ciclooxigenazei, împiedicând formarea de prostaglandine atât în ţesuturile periferice, cât şi în creier. Efectul său antiinflamator este mai puternic decât cel antipiretic şi analgezic.

Fiind un antiinflamator cu acţiune marcată, este eficace în spondilită anchilopoietică, poliartrită reumatoidă, coxartroză, artrită acută gutoasă şi alte boli reumatice.

În doze terapeutice de 75 mg/zi este bine suportată, dar intensitatea şi frecvenţa **reacţiilor adverse** creşte odată cu doza, aproximativ o treime din pacienţi necesitând întreruperea tratamentului. Determină tulburările digestive specifice clasei. La 15 - 20% din pacienţi poate apărea cefalee asociată sau nu cu ameţeli, stări confuzionale şi depresie. Foarte rar au fost raportate psihoze cu halucinaţii, posibil datorită

asemănării structurale dintre indometacină şi serotonină. Poate da reacţii hematologice serioase, incluzând trombocitopenie şi anemie aplastică. Tulburările de vedere se manifestă prin înceţoşarea vederii sau dureri orbitare, iar după o terapie pe termen lung pot apărea opacităţi corneene. Au fost semnalate cazuri izolate de hepatită cu icter.

Indometacina este **contraindicată** la ulceroşi, psihotici, epileptici (poate agrava boala), bolnavi de maladia Parkinson, precum şi la copii şi în timpul sarcinii.

Se administrează oral, în doze de 25 mg de 3 - 4 ori/zi, după mese.

Ketorolacul este înrudit structural cu indometacina. Este utilizat sistemic, ca analgezic, fiind indicat şi în durerile postoperatorii. Totuşi, în utilizare pe o perioadă de peste 5 zile, determină o creştere semnificativă a incidenţei ulcerelor peptice şi afectării renale. Se utilizează şi topic în soluţii oftalmice, ca antiinflamator activ la nivelul ochiului.

Alte substanţe utilizate mai ales pentru acţiunea lor antiinflamatorie sunt **ibuprofenul** şi **naproxenul** care, ca şi aspirina, sunt medicamente din clasa OTC (se eliberează fără prescripţie medicală).

Diclofenacul este alt antiinflamator activ, cu eficacitate asemănătoare indometacinei, dar cu o toleranţă mai bună decât a acesteia. Datorită frecvenţei relativ mari a reacţiilor adverse gastrointestinale există în uz un preparat care asociază diclofenac şi misoprostol (analog de PGE_1), cu rol de reducere a incidenţei ulcerului gastric şi duodenal. De asemenea, prezintă un risc mai mare decât alte antiinflamatoare nesteroidiene de creştere a transaminazelor serice.

În plus faţă de condiţionarea sa sub formă de comprimate sau fiole, există şi soluţii oftalmice care sunt indicate pentru prevenirea inflamaţiei oculare postoperatorii, precum şi creme sau geluri pentru acţiune locală, antireumatică.

Un alt antiinflamator potent, care are şi efecte analgezice şi antipiretice, des utilizat în practica clinică, este **piroxicamul**, un inhibitor neselectiv de COX. Caracteristica sa **farmacocinetică** constă în timpul de înjumătăţire lung (50 - 60 de ore), ceea ce permite administrarea sa într-o singură priză zilnică. Este relativ bine suportat, dar **reacţiile adverse**, în special cele gastrointestinale, cresc mult în caz de utilizare în doze mai mari de 20 mg/zi şi pe perioade mai lungi de timp.

Tenoxicamul are proprietăţi similare piroxicamului, cu un timp de înjumătăţire de 72 de ore, fiind relativ bine suportat.

Meloxicamul este înrudit cu piroxicamul şi pare să fie mai selectiv pe COX-2 în comparaţie cu acesta. Ca atare, riscul de afectare digestivă este mult mai mic, la fel şi efectul antiagregant plachetar.

O grupă relativ recent introdusă în practica clinică este cea a inhibitoarelor selective ale COX-2, denumite în mod generic **coxibi**. Dintre aceştia, cei mai cunoscuţi sunt **celecoxib (celebrex)**, în 2002 fiind autorizate şi alte molecule din această clasă: **etoricoxib (arcoxia), parecoxib (dynastat),** ultimul putând fi administrat injectabil.

Aşa cum s-a menţionat şi în partea introductivă, avantajul major al inhibitoarelor selective de COX-2 constă în reducerea frecvenţei şi a gravităţii reacţiilor adverse digestive, atât de dese în cazul antiinflamatoarelor clasice, neselective. Aceasta are valoare cu atât mai mare cu cât este demonstrat faptul că inhibarea selectivă a COX-2 se asociază cu efecte antiinflamatorii, analgezice şi antipiretice comparative cu ale celorlalte antiinflamatoare nesteroidiene. La efectul antiinflamator contribuie şi legarea relativ mare de proteinele plasmatice (peste 80%). Deoarece nu inhibă COX-1, această clasă de medicamente nu are efect antiagregant plachetar, deci ele nu pot fi utilizate ca antitrombotice şi, în acelaşi timp, nu prezintă risc de sângerări.

Din punctul de vedere al **reacţiilor adverse**, deşi este clar că prezintă un risc mult redus de ulcere gastrice sau duodenale comparativ cu alte antiinflamatoare nesteroidiene, totuşi studiile pe termen lung privind incidenţa acestora sunt în curs de desfăşurare, rezultatele lor urmând a fi publicate. În rest, prezintă reacţii adverse comune altor antiinflamatoare nesteroidiene, cum ar fi nefrotoxicitatea, hepatotoxicitatea, alergiile cutaneomucoase etc.

Medicamentele din această clasă au timpi de înjumătăţire lungi (celecoxibul – 11 ore, o perioadă de timp etoricoxibul – 22 ore), ceea ce permite administrarea lor într-o singură priză zilnică. După oprirea tratamentului, medicamentele persistă în organism o perioadă de timp aproximativ egală cu de patru ori timpul lor de înjumătăţire, deci efectul lor se menţine şi după ce nu mai sunt administrate.

XII. NOŢIUNI GENERALE PRIVIND DISTRUGEREA FIZICĂ ŞI CHIMICĂ A MICROORGANISMELOR – DEZINFECTANTELE, ANTISEPTICELE ŞI STERILIZANTELE

Antisepticele şi dezinfectantele sunt substanţe antimicrobiene cu acţiune toxică nespecifică şi neselectivă asupra tuturor microorganismelor (bacterii, fungi, forme vegetative ale acestora şi spori). Se produc alterări ireversibile ale componentelor celulare, atât ale celulelor microbiene, cât şi ale organismului-gazdă. De aceea, ele se folosesc pentru sterilizarea sau dezinfectarea mediului, instrumentarului medical, a suprafeţelor şi mobilierului sau în aplicaţii externe pe tegumente şi mucoase.

Distrugerea fizică şi chimică a microorganismelor se poate face prin diferite procedee, cum ar fi:

– **antisepsia,** care constă în aplicarea unui agent antiseptic pe un ţesut viu în scopul prevenirii unei infecţii;

– **decontaminarea,** ce presupune distrugerea sau reducerea marcată a numărului sau activităţii unor microorganisme;

– **dezinfecţia,** care este un procedeu chimic sau fizic prin care se distrug majoritatea microbilor sau virusurilor, dar nu şi sporii, de pe suprafeţe neînsufleţite;

– **sterilizarea,** care este un proces ce are drept scop uciderea sau îndepărtarea tuturor tipurilor de microorganisme, inclusiv spori şi chiar virusuri, cu o foarte redusă probabilitate de supravieţuire;

– **pasteurizarea,** care este un proces ce omoară microorganisme nesporulate prin intermediul apei fierbinţi sau a vaporilor, la temperaturi de 65-100°C.

Substanţele dezinfectante sunt agenţi chimici cu putere mare de inhibiţie şi chiar omorâre a microorganismelor. Datorită toxicităţii mari, se utilizează doar în aplicaţii pe suprafeţe neînsufleţite (instrumentar, mobilier, podele etc.).

Antisepticele sunt de fapt nişte dezinfectante mai puţin concentrate, care, datorită toxicităţii relativ mici asupra celulelor organismului-gazdă, pot fi aplicate direct pe tegumente, mucoase sau plăgi.

Sterilizantele omoară atât celulele bacteriene vegetative, cât şi sporii atunci când sunt aplicate pe materialele ce urmează a fi decontaminate, pe perioade de timp şi la temperaturi adecvate.

În ansamblu, toate metodele expuse anterior urmăresc prevenirea infecţiilor prin reducerea numărului de organisme cu potenţial infecţios. Aceste metode diferă între ele atât prin modalităţile de realizare sau prin substanţele folosite, cât şi prin intensitatea efectului antiinfecţios (omorâre, îndepărtare sau diluare a germenilor). Toate acestea pot fi practic reunite sub termenul generic de **metode de dezinfecţie.**

În general, dezinfecţia poate fi realizată prin aplicarea de agenţi chimici sau utilizarea unor agenţi fizici, cum ar fi radiaţiile ionizante, căldura umedă sau uscată, aburul supraîncălzit (autoclavare la 120°C) în scopul uciderii microorganismelor. Se utilizează frecvent o combinaţie de mai mulţi agenţi, cu adăugarea uneori chiar a detergenţilor. Prevenirea infecţiei se poate face şi prin spălare, care diluează potenţialul infecţios al microorganismelor sau prin folosirea unei aşa-zise bariere mecanice (mănuşi, condom, mască de protecţie), care previn intrarea agentului patogen în contact cu organismul - gazdă.

Spălarea mâinilor cu apă şi săpun sau chiar cu detergenţi este cea mai importantă metodă de prevenire a transmiterii infecţiilor de la o persoană la alta sau din regiuni cu o încărcătură microbiană mare (gură, nas, anus) la zone cu potenţial de infectare (plăgi etc.). Această metodă se foloseşte şi pentru dezinfecţia preoperatorie a mâinilor chirurgilor sau pentru zona tegumentară ce urmează a fi incizată.

Utilizarea antisepticelor, dezinfectantelor şi sterilizantelor prezintă şi unele **reacţii adverse**, legate de toxicitatea lor pe termen scurt sau lung, prin acumulare. Ele se pot contamina cu microorganisme rezistente (spori, *Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens*) şi pot astfel transmite infecţii. Majoritatea antisepticelor topice interferă în grade diferite cu procesul de vindecare a rănilor. Simpla spălare cu apă şi săpun este mai puţin dăunătoare plăgilor decât antisepticele. Antibioticele topice cu spectru îngust de activitate şi toxicitate redusă (ex., bacitracina, mupirocina, neomicina) pot fi utilizate pentru controlul temporar al creşterii bacteriene şi sunt în general preferabile antisepticelor.

În continuare sunt prezentate **principalele clase chimice de antiseptice, dezinfectante şi sterilizante.**

Alcoolii utilizaţi frecvent pentru antisepsie şi dezinfecţie sunt **etanolul (alcoolul etilic), izopropilalcoolul** şi **cloroformul.** Acţionează rapid şi omoară bacterii în stare vegetantă, *Mycobacterium tuberculosis*, fungi şi inactivează virusuri lipofile. Concentraţia bactericidă optimă este

de 60 - 90% în soluţie apoasă. Acţionează probabil prin denaturarea proteinelor. Alcoolii nu se pot utiliza ca substanţe sterilizante deoarece nu omoară sporii infecţioşi, nu sunt activi pe virusurile hidrofile şi nu au acţiune reziduală lungă, deoarece se evaporă complet în timp scurt. Alcoolii pot fi utili în situaţiile în care nu este posibilă spălarea suprafeţelor tegumentare cu apă şi săpun. Utilizarea şerveţelelor impregnate cu alcool sau a loţiunilor alcoolice, eventual îmbogăţite cu agenţi emolienţi pentru a reduce efectul de uscare cutanată, poate reduce transmisia bacteriilor patogene nosocomiale, fiind o metodă foarte bună de decontaminare a mâinilor. Totuşi, aceste soluţii alcoolice nu sunt eficiente pe sporii de *Clostridium difficile,* utilizarea apei şi a săpunului fiind obligatorie în acest caz. Soluţiile alcoolice, fiind uşor inflamabile, trebuie lăsate să se evapore înainte de efectuarea unor terapii electrice (electrocauterizare, electrochirurgie sau laser).

Clorhexidina este o bisguanidă cationică foarte greu solubilă în apă. Se utilizează ca antiseptic sub formă de **clorhexidină digluconat (betasept)** în soluţie apoasă 2-4%. Este activă pe bacterii în stare vegetativă, pe micobacterii, pe coci grampozitivi, şi mai puţin pe bacili şi inhibă germinarea sporilor. Este moderat activă pe fungi şi virusuri. Se fixează pe membranele bacteriene, determinând practic scurgerea moleculelor mici şi precipitarea proteinelor citoplasmatice. Este activă într-un pH acid (5,5-7). Faţă de alcooli, acţionează mai lent, dar cu o persistenţă mai mare, având o acţiune bactericidă echivalentă acestora. Se utilizează în concentraţii de 2-4% sau 0,5% în soluţii alcoolice 70%. Ca reacţii adverse, clorhexidina are o slabă acţiune sensibilizantă sau iritantă la nivel cutanat. Toxicitatea orală este slabă deoarece se absoarbe puţin din tractul intestinal. Prezintă toxicitate pe sistemul nervos, motiv pentru care nu se utilizează în neurochirurgie sau în ORL.

Halogenii sunt o altă clasă importantă de antiseptice utilizate pe scară largă în practica medicală. **Tinctura de iod** conţine 2% iod şi 2,4% iodură de sodiu în alcool. Este cel mai activ antiseptic pentru pielea intactă. Nu se utilizează foarte frecvent deoarece produce deseori reacţii de hipersensibilizare locală şi pătează lenjeria. **Iodoforii** conţin iod în complex cu un agent surfactant ca polivinil pirolidona-povidon-iodină (PVP).

Povidon-iodina omoară bacteriile vegetante, micobacteriile, fungii şi virusurile lipofile, iar după expunere prelungită omoară şi sporii. Se utilizează ca antiseptic sau dezinfectant, în acest din urmă caz soluţia conţinând mai multă iodină. Cantitatea de iodină liberă este redusă, dar aceasta se eliberează pe măsură ce soluţia se diluează conform indi-

caţiilor producătorului. Povidon-iodina este mai puţin iritantă şi produce mai puţine sensibilizări decât tinctura de iod. Nu are însă o acţiune la fel de persistentă ca şi a clorhexidinei. Povidon-iodina se află comercializată **(betadine)** sub formă de ovule vaginale, unguent 10%, săpun chirurgical cu 7,5 mg PVP – iodină/ml, soluţie pentru gargarisme, picături oftalmice etc.

Clorul este un agent oxidant puternic şi un dezinfectant universal, ce se condiţionează sub formă de soluţie 5,25% hipoclorit de sodiu, cu rol de albire a ţesăturilor şi dezinfecţie a suprafeţelor. Diluţii variate sunt necesare pentru omorârea diferiţilor agenţi patogeni. Înainte de aplicarea soluţiilor de clor pe suprafeţele ce urmează să fie dezinfectate, acestea se vor curăţa de urme de sânge, ser, fecale sau materiale proteice, deoarece ele inactivează clorul. Alţi compuşi ce conţin clor sunt **dioxidul de clor** şi **cloramina T sau B.**

Agenţii fenolici sunt utilizaţi în mixturi (o-fenil - fenol, o-benzil–p–clorofenol, amilfenol). Unii sunt derivaţi din distilate de gudron de huilă (cresoli, xilenoli). Produc frecvent iritaţii cutanate şi se pot absorbi la nivel cutanat. Acţionează prin distrugerea pereţilor celulari şi a membranelor bacteriene, prin precipitarea proteinelor şi inactivarea enzimelor. Sunt bactericide şi fungicide şi pot inactiva virusuri lipofile. Nu acţionează pe spori. Dezinfectanţii fenolici sunt utilizaţi pentru decontaminarea suprafeţelor exterioare "tari" în spitale şi laboratoare (paturi, podele etc.). Nu se utilizează în secţiile de nou-născuţi şi pediatrie. **Hexaclorofenul (hexetidina)**, în aplicare cutanată ca dezinfectant, poate provoca edem cerebral şi convulsii la prematuri. În soluţii mai diluate se foloseşte ca antiseptic al tegumentelor sau în stomatologie.

Compuşii cuaternari de amoniu sunt detergenţi cationici tensioactivi. Au efect bactericid prin inactivare enzimatică, denaturare proteică şi ruperea membranelor celulare. Acţionează şi pe sporii bacteriilor şi inactivează virusurile lipofile, nu şi pe cele hidrofile. Sunt inactivaţi de detergenţi anionici (săpunuri), de alţi detergenţi non-ionici, de ioni de calciu, magneziu, fier şi aluminiu. Eficacitatea lor este mult scăzută de prezenţa puroiului sau a altor detritusuri organice. Sunt utilizaţi pentru **sanitizarea** suprafeţelor (podele, bănci, mese etc.), care înseamnă reducerea încărcăturii microbiene pe o anumită suprafaţă până la un nivel acceptabil pentru menţinerea sănătăţii publice.

Un exemplu de compus cuaternar de amoniu este **clorura de benzalconiu** ce se găseşte condiţionată sub formă de ovule, comprimate, capsule moi sau cremă vaginală, ultima în concentraţie de 1,2%.

Aldehidele sunt reprezentate de **formaldehidă** şi **glutaraldehidă** şi sunt utilizate pentru dezinfecţia şi sterilizarea instrumentarului (fibre optice pentru endoscopie, echipament pentru protezare respiratorie, hemodializoare, echipament stomatologic) care nu poate fi supus la temperaturi înalte în autoclave. Nu corodează metalul, plasticul sau cauciucul. Acţionează prin alchilarea proteinelor şi acizilor nucleici.

Formaldehida este disponibilă sub formă de soluţie apoasă 40% (formol) sau sub formă de vapori, rezultaţi prin volatilizarea soluţiei. Glutaraldehida se găseşte sub formă de soluţii 2%, care se alcalinizează la pH = 7,4-8,5 pentru activare. Sub formă activată este bactericidă, sporicidă, fungicidă şi virucidă pentru virusuri hidrofile şi lipofile. Soluţiile activate au un timp de înjumătăţire de 14 zile, după care activitatea scade. Formaldehida are un miros înţepător caracteristic şi este foarte iritantă pentru mucoasa respiratorie şi ochi. Are şi potenţial carcinogen, motiv pentru care expunerea profesională trebuie controlată (utilizare de mănuşi, măşti, ochelari de protecţie, aerisire permanentă).

Orto-ftaldehida este un sterilizant chimic de tip fenol-dialdehidă cu un spectru de activitate comparabil cu al glutaraldehidei, dar cu efecte mai favorabile (efect în 12 minute, nu necesită activare, este mai puţin iritantă şi toxică). Este indicată tot pentru sterilizarea şi dezinfectarea instrumentarului medical.

Agenţii oxidanţi. Prin electroliza sării se obţine o mixtură de oxidanţi (acid hipocloros şi clorină – apa oxigenată) cu proprietăţi dezinfectante şi sterilizante puternice – efect bactericid, fungicid, tuberculicid şi sporicid. Este suficient un contact de 10 minute cu instrumentarul medical pentru a obţine o dezinfecţie de calitate. În plus, soluţia nu este toxică şi nici iritantă.

Compuşii peroxigen. Peroxidul de hidrogen şi **acidul peracetic** au o activitate antimicrobiană intensă şi cu spectru larg pe bacterii, inclusiv anaerobe, virusuri şi fungi. Sunt agenţi oxidanţi puternici utilizaţi în primul rând ca sterilizanţi şi dezinfectanţi. Au avantajul că au efect rapid, iar produşii de degradare sunt netoxici. Durata acţiunii este scurtă.

Peroxidul de hidrogen se poate utiliza pentru dezinfecţia apei, a instrumentarului de plastic, a implantelor din răşini acrilice, a lentilelor de contact sau a recipientelor de carton pentru lapte şi sucuri. Se utilizează sub formă de soluţii în concentraţii variate sau sub formă de vapori.

Acidul peracetic se prepară din peroxid de hidrogen 90%, acid acetic şi acid sulfuric, ca şi catalizator. Se utilizează în soluţii diluate şi

este transportat în containere speciale. Este mai activ ca sporicid şi bactericid decât peroxidul de hidrogen.

Metalele grele, utilizate din ce în ce mai rar ca dezinfectante, sunt **mercurul** şi **argintul**. Mercurul este o substanţă cu potenţial toxic ridicat, iar **timerosalul** produce frecvent sensibilizare. Acesta se foloseşte în concentraţii de 0,001 - 0,004% ca agent conservant pentru vaccinuri şi seruri. Boratul fenilmercuric **(fenosept)** se foloseşte sub formă de comprimate pentru supt ca antiseptic pe mucoasa bucală, fiind activ pe bacterii, virusuri, ciuperci şi protozoare.

Sărurile organice de **argint** sunt bactericide puternice. **Nitratul de argint 1/1000** a fost utilizat pentru profilaxia oftalmiei gonococice la nou-născuţi, în prezent fiind înlocuit de unguente cu antibiotice. **Sulfadiazina argentică** eliberează lent argintul din combinaţia cu o sulfamidă, fiind utilă pentru prevenirea suprainfecţiei plăgilor post-arsură şi a escarelor (preparatul comercial **Dermazin** – cremă cu 1% sulfadiazină argentică).

Coloranţii au un efect slab bacteriostatic. Mai des utilizaţi sunt violetul de genţiană (sol. 2%) sau albastrul de metilen (sol. 1%), cu acţiune antiseptică pe piele şi mucoase. **Hexetidina (hexoral)** este activă pe bacterii grampozitive şi pe Candida, fiind folosită sub formă de soluţie 0,1% şi comprimate. **Ambazona (faringosept)** este un antibacterian eficient, utilizat sub formă de comprimate pentru supt.

XIII. CHIMIOTERAPICELE ANTIMICROBIENE

Substanţele antimicrobiene sunt capabile să distrugă sau să oprească multiplicarea diferitelor microorganisme patogene: bacterii, rickettsii, fungi, protozoare, helminţi. Acţiunea lor trebuie să fie specifică şi selectivă asupra acestor microorganisme, fără a leza celulele organismului-gazdă. Pentru obţinerea selectivităţii de acţiune pe germeni, chimioterapicele trebuie să acţioneze pe o structură proprie acestora, care nu există sau este diferită de cea din organismul-gazdă.

În funcţie de proveniență, chimioterapicele antimicrobiene se pot împărţi, în mod artificial, în **antibiotice** (compuşi naturali, produşi de microorganisme-mucegaiuri tip *Penicillium* sau *Streptomyces*) şi în **chimioterapice de sinteză**, obţinute prin sinteză chimică.

XIII.1. Chimioterapicele antibacteriene

Chimioterapicele antibacteriene pot avea acţiune **bactericidă** – omoară germenii – sau **bacteriostatică** – inhibă multiplicarea germenilor.

Efectul **bactericid** poate fi **absolut**, dacă sunt omorâţi toţi germenii, sau **degenerativ,** dacă sunt omorâţi doar germenii aflaţi în multiplicare activă. În general, antibioticele bactericide sunt indicate în boli grave sau la persoane imunodeprimate sau cu mijloace de apărare naturală deficitară (nou-născuţi, mai ales prematuri, sugari, gravide, lăuze, bătrâni, persoane debilitate etc.). Antibioticele bacteriostatice sunt indicate în infecţii de gravitate mică sau medie, la persoane cu un sistem imun integru, care pot omorî microbii a căror multiplicare a fost oprită de antibiotic.

Chimioterapicele antibacteriene **acţionează** prin mai multe mecanisme:

– **împiedică formarea peretelui bacterian**, care este propriu celulelor bacteriene şi nu celor umane, cu distrugerea bacteriei în mediul intern. În acest mod acţionează **antibioticele bactericide degenerative**, deoarece peretele bacteriilor se formează în faza de multiplicare

a germenilor. Sunt rezistenţi germenii aflaţi în repaus şi cei lipsiţi de perete (mycoplasme, chlamydii, rickettsii, formele L ale bacteriilor). Din grupa antibioticelor bactericide degenerative fac parte **beta-lactaminele (peniciline, cefalosporine, monobactami, carbapenemi, inhibitori de beta-lactamaze)**, **bacitracina**, **cicloserina**, **vancomicina**;

– **inhibă funcţia membranei celulare**, cu distrugerea ei şi ulterior moartea bacteriei. Efectul este de tip **bactericid absolut**, nefiind dependent de faza de multiplicare celulară. Aşa acţionează **antibioticele polienice (amfotericina B**, **nistatina)** pe celulele fungice (ciuperci) şi **polimixinele**, pe bacteriile Gram-negative, care au o membrană fosfolipidică cu o structură particulară;

– **inhibă sinteza proteică bacteriană** prin acţiunea asupra subunităţilor ribozomiale (30S sau 50S) bacteriene, care se deosebesc structural de formaţiunile analoge ale celulelor organismului - gazdă. Dacă legarea de ribozomi este reversibilă, se produce un efect bacteriostatic – **tetraciclinele**, **cloramfenicolul**, **macrolidele**, **lincomicina**, **clindamicina**. În schimb, dacă legarea este ireversibilă, apare un efect bactericid absolut – **aminoglicozidele**;

– **inhibă sinteza acizilor nucleici** prin mai multe mecanisme. **Rifampicina** inhibă ARN – polimeraza ADN – dependentă bacteriană, care este deosebită de enzima similară a celulelor macroorganismului. **Chinolonele** blochează ADN – giraza bacteriană, care nu există în celulele umane. **Sulfamidele** şi **trimetoprimul** interferă cu sinteza acidului tetrahidrofolic de către bacterii, celulele umane nefiind capabile să sintetizeze acid tetrahidrofolic. Interferarea sintezei acizilor nucleici are o acţiune bactericidă sau bacteriostatică, în funcţie de gravitatea perturbării metabolice induse.

Prin utilizarea pe scară largă şi uneori nejudicioasă a chimioterapicelor antibacteriene, microbii şi-au dezvoltat **rezistenţă** la multe dintre acestea.

Există o **rezistenţă naturală** a microbilor, care este fixată genetic şi caracterizează bacteriile din afara spectrului de acţiune a chimioterapicului (ex. bacilii Gram-negativi au o membrană externă fosfolipidică care le conferă rezistenţă la unele peniciline).

Rezistenţa dobândită este rezultatul unor procese de selecţie a germenilor rezistenţi pe parcursul folosirii antibioticelor, care de multe ori se face greşit – fie în doze prea mici, fie pe durate prea scurte, fie la intervale prea mari de timp. În acest fel se selecţionează celule microbiene rezistente la antibioticul respectiv, iar microbii se vor multiplica în continuare. Aceşti germeni rezistenţi se pot transmite persoanelor din

jurul bolnavului, care astfel nu vor putea beneficia de terapia antibiotică, chiar dacă nu au venit niciodată în contact cu substanţa respectivă.

Rezistenţa se poate instala **rapid**, într-un singur pas, la primul contact cu antibioticul şi în acest caz gradul de rezistenţă este mare, independent de concentraţia antibioticului. Aşa se întâmplă în cazul streptomicinei, rifampicinei, eritromicinei, izoniazidei, acidului nalidixic.

Rezistenţa care se instalează **lent,** în mai mulţi paşi, este dependentă de concentraţia de chimioterapic. Rezistenţa apare lent la majoritatea penicilinelor, la cefalosporine, cloramfenicol, sulfamide, polimixine, nitrofurani.

Există o **rezistenţă cromozomială**, care se înscrie în codul genetic al bacteriei şi se transmite ereditar de la o generaţie la alta, pe verticală.

Rezistenţa extracromozomială se transmite prin **plasmide,** care sunt molecule de ADN cuprinse în citoplasma bacteriilor. Aceasta este o transmitere pe orizontală, între bacterii din tulpini diferite. Există şi o **rezistenţă încrucişată** între 2 chimioterapice înrudite structural sau nu.

Unii germeni pot deveni **polirezistenţi**, mai ales după utilizarea antibioticelor cu spectru larg. Astfel apar infecţiile nosocomiale (intraspitaliceşti), care sunt deosebit de grave deoarece germenii sunt rezistenţi la foarte multe chimioterapice.

Totalitatea microorganismelor sensibile la un chimioterapic reprezintă **spectrul antimicrobian** al acestuia.

Se descrie un **spectru îngust de tip benzilpenicilină (Penicilină G)**, care cuprinde cocii Gram-pozitivi, Gram-negativi şi bacilii Gram-pozitivi. În această grupă sunt cuprinse **penicilina G** şi alte peniciline asemănătoare, **eritromicina**, **vancomicina, clindamicina.**

Spectrul îngust de tip streptomicină cuprinde cocii Gram-pozitivi, Gram-negativi şi bacilii Gram-negativi. În această grupă sunt cuprinse streptomicina şi alte **aminoglicozide**, precum şi **polimixinele**.

Spectrul larg de tip tetraciclină include cocii şi bacilii Gram-pozitivi şi Gram-negativi, spirochetele, leptospirele, chlamydiile, rickettsiile şi mycoplasmele. În această grupă sunt cuprinse **tetraciclinele, cloramfenicolul, ampicilina** şi alte peniciline cu spectru larg, **cefalosporinele, sulfamidele** etc.

Spectrul antibiotic iniţial, aşa cum a fost stabilit la introducerea în terapeutică a fiecărui chimioterapic, s-a îngustat cu timpul prin dezvoltarea rezistenţei de către diferite bacterii. Cea mai sigură metodă de alegere a antibioticului optim într-o infecţie este **antibiograma**. Totuşi, sunt situaţii în care un antibiotic este activ pe un anumit germen, dar este

ineficace în boala produsă de acel microb, deoarece antibioticul fie nu pătrunde la locul infecţiei, fie nu realizează concentraţii active în acel loc.

Antibioticele care nu se absorb după administrare orală (aminoglicozidele) nu pot fi active pe cale orală decât în infecţii digestive. Pentru infecţiile sistemice, este necesară administrarea lor pe cale injectabilă (intramusculară sau intravenoasă). În meningite sunt active doar antibioticele care străbat bariera hemato-encefalică şi care acţionează pe germenii incriminaţi în producerea meningitei. Deoarece aminoglicozidele au o moleculă polară, care nu străbate bariera hemato-encefalică, pentru a fi active în meningite trebuie să fie administrate intrarahidian (ex. – streptomicina în meningita tuberculoasă).

Alte antibiotice sunt de elecţie în tratamentul anumitor infecţii deoarece realizează concentraţii mari la locul infecţiei. Spre exemplu, cloramfenicolul este de elecţie în febra tifoidă (infecţia cu *Salmonella typhi*) deoarece se concentrează în ganglionii limfatici mezenterici, locul de multiplicare a germenilor.

Ampicilina se concentrează foarte bine în bilă, de 20 de ori mai mult ca în sânge şi în plus este eficientă pe germenii ce dau infecţii biliare, de aceea este de elecţie în astfel de afecţiuni (colecistite, angiocolite).

Aminoglicozidele, ampicilina, amoxicilina precum şi sulfamidele sau chinolonele se concentrează bine în urină şi în plus sunt active pe germenii implicaţi frecvent în infecţii reno-urinare.

Chimioterapicele antimicrobiene provoacă relativ frecvent **reacţii adverse**, fiind o importantă cauză de patologie iatrogenă. Aceste reacţii adverse sunt, ca pentru majoritatea medicamentelor, de tip **toxic** şi **alergic**, dar specifice pentru clasa antibacterienelor sunt **reacţiile bacteriologice**.

Reacţiile toxice sunt dependente de doză şi pot fi reduse prin micşorarea cantităţii administrate sau prin evitarea chimioterapicului cu efecte toxice specifice pe anumite organe sau ţesuturi ale organismului-gazdă. Spre exemplu, aminoglicozidele, care sunt ototoxice şi nefrotoxice, sunt de evitat la bolnavii cu afecţiuni renale sau otice preexistente. În cazul femeilor gravide, toxicitatea antibioticului este ţintită în special pe produsul de concepţie. De aceea, administrarea antibioticelor în timpul sarcinii trebuie redusă la minim, iar în cazuri speciale este recomandabilă administrarea de antibiotice din clasa B (vezi capitolul I.4). Dacă este imperios necesară administrarea unui anumit antibiotic din clasa C, trebuie dată cea mai mică doză eficace şi se va ţine cont de vârsta sarcinii (vezi tabelul I.4.1).

Reacţiile alergice sunt independente de doză dar presupun o sensibilizare prealabilă a organismului la substanţa respectivă. Cea mai sensibilizantă cale de administrare este cea locală (pe piele şi mucoase), dar reacţiile alergice cele mai grave apar după administrarea injectabilă, în special intravenoasă sau intramusculară. O persoană alergică la un medicament este alergică şi la alte medicamente înrudite structural. Aşa se întâmplă în cazul penicilinelor sau a sulfamidelor. De aceea, dacă un pacient a avut în antecedente o reacţie alergică la o anumită substanţă activă, trebuie evitate toate substanţele înrudite structural cu aceasta. Pentru a preveni apariţia alergiei trebuie ca înaintea administrării oricărui antibiotic bolnavul să fie întrebat dacă a mai luat medicamentul respectiv şi dacă a avut manifestări alergice. Această anamneză nu este absolută, deoarece o persoană poate să fi venit în contact cu un anumit antibiotic sau cu o substanţă înrudită, fără să ştie. Cea mai sigură este testarea intradermică, prin IDR, a sensibilităţii la un antibiotic, mai ales la persoanele cu istoric de alergie, cu teren atopic, sau la antibioticele care se cunosc a fi alergizante, aşa cum sunt penicilinele.

Reacţiile de tip biologic sunt caracteristice chimioterapicelor antimicrobiene, datorită intervenţiei lor brutale în ecologia florei bacteriene. Ele apar mai frecvent după tratamentul cu antibiotice cu spectru larg, dar nici celelalte nu sunt lipsite de efecte nedorite. Un exemplu este colita pseudomembranoasă cu *Clostridium difficile*, care apare cel mai des după **clindamicină**, antibiotic cu spectru îngust. Dintre reacţiile de natură bacteriologică sunt de menţionat dismicrobismele intestinale, datorate reducerii florei bacteriene saprofite din intestin (enterită stafilococică, candidoze, colită pseudomembranoasă) precum şi dezvoltării de suprainfecţii cu germeni rezistenţi la antibioticul utilizat.

Din ce în ce mai dese sunt infecţiile intraspitaliceşti (nosocomiale), care apar prin selecţionarea unor germeni multirezistenţi (stafilococi, bacili Gram-negativi, ciuperci).

În infecţii cu microbi producători de endotoxine administrarea unei doze mari de antibiotice bactericide determină o distrugere masivă a microbilor, cu eliberarea de cantităţi mari de endotoxine, care determină reacţii brutale (r. Herxheimer la pacienţii cu sifilis florid trataţi cu penicilină G) sau chiar stare de şoc endotoxinic. Pentru a preveni aceste reacţii, tratamentul se începe cu doze mici, care se cresc progresiv.

Nu în ultimul rând, prin omorârea prea rapidă a microbilor, antibioticele **diminuă răspunsul imun al gazdei**, cu risc de recidivă a infecţiei după oprirea chimioterapiei.

Utilizarea clinică a chimioterapicelor antimicrobiene se face în general în scop terapeutic. Există anumite situaţii în care acestea trebuie utilizate şi **profilactic**, cum ar fi în profilaxia reumatismului poliarticular acut, a endocarditei bacteriene, a contacţilor de scarlatină, sifilis sau meningită meningococică, în profilaxia infecţiilor urinare recurente cu *Escherichia coli* sau a infecţiilor după intervenţiile chirurgicale pe intestin sau pe tractul genito-urinar. Sunt cazuri însă în care chimioprofilaxia se poate solda cu mai multe efecte nedorite decât dorite, motiv pentru care nu trebuie indicată nejudicios.

Pe de altă parte, sunt situaţii clinice în care se recomandă tratamentul simultan cu două sau mai multe chimioterapice. Astfel de asociaţii sunt indicate în diverse situaţii:

– în infecţii grave de origine necunoscută sau în infecţii mixte, polimicrobiene (septicemie) în vederea lărgirii spectrului antimicrobian;

– în infecţii cu germeni care devin rapid rezistenţi la un chimioterapic (tuberculoză, stafilococie);

– în vederea creşterii reciproce a activităţii antimicrobiene (sinergism antibacterian). Se indică foarte des asocierea dintre peniciline şi aminoglicozide. Alt exemplu de sinergism antimicrobian este combinaţia sulfametoxazol – trimetoprim (biseptol), asociaţia amoxicilină - acid clavulanic (augmentin) sau ampicilină - sulbactam (sultamicilină).

Asociaţiile de chimioterapice pot fi şi antagoniste, cu scăderea activităţii antimicrobiene a uneia dintre substanţe. De exemplu, antibioticele bacteriostatice, care inhibă multiplicarea germenilor (macrolide, tetracicline, cloramfenicol), nu se asociază cu cele bactericide – degenerative, care afectează doar germenii aflaţi în diviziune activă (peniciline, cefalosporine).

Ca o concluzie, se poate spune că medicaţia antibiotică a revoluţionat enorm terapia antiinfecţioasă şi a salvat milioane de vieţi. În acelaşi timp însă, utilizarea ei nejudicioasă, prescripţiile fie abuzive, fie insuficiente, automedicaţia de către pacient, a determinat o serie de reacţii adverse serioase, cu creşterea prevalenţei germenilor polirezistenţi.

Principalele grupe chimice de antibiotice sunt:

– beta-lactaminele: penicilinele, cefalosporinele, monobactamii şi carbapenemii;

– aminoglicozidele: streptomicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, neomicina;

– tetraciclinele: tetraciclina, doxiciclina, minociclina;

– cloramfenicolul;

– macrolidele - antibacteriene: eritromicina, claritromicina;
- antifungice: nistatina, natamicina;

– polipeptidele: polimixinele, bacitracina;

– lincosamidele: lincomicina, clindamicina;

– ansamicinele: rifampicina;

– griseofulvina.

Principalele chimioterapice de sinteză sunt cu acţiuni diferite:

Antibacteriene - sulfamidele şi sulfonele;
- trimetoprimul;
- acidul aminosalicilic;
- etambutolul;
- nitrofurantoina;
- izoniazida;
- chinolonele

Antifungice - derivaţii azolici (imidazoli şi triazoli);
- tolnaftatul

Antiprotozoare – metronidazolul.

Penicilinele sunt antibiotice beta-lactamice cu acţiune **bactericidă degenerativă**, care omoară germenii aflaţi în stare de multiplicare activă. Acest efect se datorează împiedicării formării peretelui bacterian. Penicilina G şi alte peniciline asemănătoare au spectru îngust, ce include majoritatea cocilor Gram-pozitivi şi Gram-negativi, a bacililor Gram-pozitivi, actinomicete, spirochete *(Treponema pallidum)* şi leptospire. Bacilii Gram-negativi sunt rezistenţi deoarece au o membrană fosfolipidică la exteriorul peretelui celular care nu permite pătrunderea acestui grup de peniciline până la nivelul membranei citoplasmatice. În schimb, penicilinele cu spectru larg (tip ampicilină) au moleculă hidrofilă care poate traversa porii apoşi din membrana exterioară a acestor bacili. Betalactaminele nu sunt active pe microorganismele care nu posedă perete celular (chlamydii, mycoplasme, ricketsii sau formele L de rezistenţă ale bacteriilor) sau pe cele care sunt inactive metabolic şi nu se divid.

Benzilpenicilina (penicilina G) precum şi alte peniciline de semisinteză cum ar fi **benzatinbenzilpenicilina (moldamin)** sunt active doar injectabil deoarece sunt inactivate de aciditatea gastrică. Există şi

peniciline active oral **(penicilina V – fenoximetilpenicilina)**, care sunt relativ rezistente la aciditatea gastrică. Se distribuie bine tisular, dar pătrund greu în lichidul cefalorahidian. Se excretă rapid pe cale renală, în special prin secreţie tubulară (90%), sub formă activă.

Mulţi germeni şi-au căpătat rezistenţă la acţiunea penicilinelor clasice prin secreţia unor enzime numite penicilinaze, care alterează nucleul betalactamic. Un astfel de germen este stafilococul auriu, care în 90% din cazuri este rezistent la peniciline.

Deoarece sunt antibiotice **puţin toxice**, care se pot da în doze foarte mari (20 - 30 milioane UI/zi), fără reacţii toxice semnificative, se poate afirma că cele mai importante şi serioase **reacţii adverse** ale penicilinelor sunt cele de **natură alergică**. Sensibilizarea este încrucişată între peniciline şi, în 10% din cazuri, cu cefalosporinele. **Reacţiile alergice** care pot apărea după administrarea de cantităţi foarte mici de peniciline au gravitatea cea mai mare atunci când acestea se dau pe cale parenterală, injectabilă. Dintre toate, **benzilpenicilina – penicilina G** şi **moldaminul** sunt foarte antigenice, iar **ampicilina** şi **amoxicilina** produc frecvent **erupţii cutanate** sub formă de rash la câteva zile de la debutul tratamentului. **Şocul anafilactic** este cea mai gravă manifestare alergică şi apariţia lui se poate preveni prin testarea prealabilă a sensibilităţii. Se efectuează intradermoreacţia (IDR) cu preparate ce conţin determinanţi antigenici majori sau minori (benzilpenicilina, acidul penicilanic, peniciloic).

O reacţie adversă de **tip biologic** este reacţia Herxheimer, care poate apărea în primele zile de tratament al sifilisului florid datorită eliberării masive de endotoxine, prin distrugerea unei mari cantităţi de treponeme. Pentru a preveni apariţia acestei reacţii, se începe tratamentul cu doze mici de antibiotic şi se asociază eventual aspirină, antihistaminice şi chiar corticoizi orali.

Penicilinele fac parte din **clasa B** de medicamente, putând fi utilizate în sarcină, indiferent de vârsta ei.

În clasa penicilinelor sunt cuprinse mai multe substanţe grupate după spectrul lor de activitate.

Benzilpenicilina (penicilina G) este o penicilină antibacteriană care, în prezent, este încă foarte activă pe o gamă relativ restrânsă de germeni cum ar fi streptococul (care poate da amigdalită, erizipel, reumatism articular acut), pneumococul (dă pneumonia pneumococică), meningococul (care determină meningita), *Treponema pallidum* (agentul sifilisului), clostridiile (care determină gangrena gazoasă), bacilul tetanic (tetanos), bacilul cărbunos (antrax) etc. Se administrează intramuscular

sau intravenos, iar uneori, când sunt necesare doze mari, în perfuzie. Este condiţionată în flacoane, sub formă de pulbere cristalină, din care se prepară soluţia injectabilă, care este instabilă în timp şi nu trebuie păstrată mai mult de 24 de ore de la preparare. Se utilizează ca solvent serul fiziologic, concentraţia optimă fiind de 150.000 UI la 1 ml de solvent. Se administrează de obicei din 6 în 6 ore, iar dozele variază cu gravitatea infecţiei, de la 1.600.000 UI/24 ore la 20-40.000.000 UI/24 ore.

Benzatinbenzilpenicilina (moldamin) nu este solubilă în apă, realizând o suspensie în amestec cu apa distilată. Suspensia se injectează intramuscular, loc de unde substanţa activă se absoarbe lent, realizând concentraţii plasmatice mici, constante pe o perioadă mai lungă de timp (1 - 2 săptămâni). Se utilizează terapeutic doar în tratamentul sifilisului, în rest doar profilactic pentru prevenirea infecţiilor streptococice la pacienţii cu reumatism poliarticular acut, cu glomerulonefrită poststreptococică sau cu erizipele recidivante.

Fenoximetilpenicilina (penicilina V) este o altă penicilină naturală activă oral deoarece este parţial rezistentă la acţiunea acidului clorhidric. Este indicată doar în infecţii uşoare sau moderate, deoarece nu realizează concentraţii sanguine foarte mari, în doze de 800.000 UI la 6 ore.

Dintre **penicilinele de semisinteză** sunt de amintit:

Penicilinele antistafilococice, care sunt active şi pe stafilococi penicilinazo-secretori, deoarece nu sunt distruse de penicilinaze. Binecunoscută este **oxacilina**, care se administrează oral sau injectabil în doze de 2 - 4 g pe zi, **cloxacilina**, **dicloxacilina** etc.

Penicilinele cu spectru larg (aminopenicilinele) care acţionează, în plus faţă de spectrul îngust al Penicilinei G, pe bacilii Gram-negativi (*Haemophyllus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, precum şi pe *Helicobacter pylori*, agentul microbian implicat în etiopatogeneza ulcerului gastric sau duodenal). Sunt utilizate pe scară largă **ampicilina**, care se concentrează în bilă şi se elimină prin urină, motiv pentru care este indicată în colecistite, angiocolite, infecţii urinare. O altă substanţă este **amoxicilina** care se absoarbe mai bine din intestin (peste 90% din cantitatea administrată), motiv pentru care este foarte eficace după administrare orală.

Inhibitorii de penicilinază, care inhibă majoritatea beta-lactamazelor, se asociază cu alte beta-lactamine în infecţiile cu germeni secretori de penicilinază (stafilococi, gonococi, unii bacili Gram-negativi). Există **acidul clavulanic** care se asociază cu **amoxicilina** în preparatul numit comercial **augmentin**, **sulbactamul** care se asociază cu **ampicilina** în preparatul numit **sultamicilină**.

Cefalosporinele sunt o grupă de antibiotice beta-lactamice asemănătoare penicilinelor, care au ca nucleu de bază nucleul 7-aminocefalosporanic. Ele acţionează bactericid degenerativ similar penicilinelor, prin fixarea de proteine receptoare specifice (PBP) tip 3. După criterii microbiologice, cefalosporinele se clasifică în patru generaţii (I, II, III şi IV).

Prima generaţie cuprinde unele substanţe active oral cum ar fi **cefalexina**, **cefalotina**, **cefradina** şi **cefatrizina** şi altele injectabile (**cefazolina**, **cefapirina** etc.). Au un spectru larg, ce sumează spectrul penicilinei, oxacilinei şi ampicilinei. Sunt active pe germeni Gram-pozitivi (pneumococi, streptococi, meningococi, unii stafilococi aurii) şi pe bacili Gram-negativi (*H. influenzae, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis*).

Din a **doua generaţie** fac parte **cefuroxima**, activă şi oral şi altele, active doar parenteral **(cefaclor, cefamandol)**. Au spectru mai larg, ce însumează efectele penicilinei G, oxacilinei, ampicilinei, gentamicinei şi metronidazolului.

Dintre **cefalosporinele de generaţia a treia** cele mai utilizate sunt **ceftriaxona**, **ceftazidim**, **cefoperazona** şi **cefotaxima**, care sunt active doar parenteral. Sunt eficace mai ales pe bacilii Gram-negativi, inclusiv pe *Pseudomonas aeruginosa* (piocianic). Sunt antibiotice de rezervă, indicate în infecţiile grave, în septicemii, infecţii intraspitaliceşti sau infecţii cu germeni necunoscuţi. **Cefalosporinele de generaţia a patra** sunt active pe enterobacteriacee, stafilococi, pneumococi. Sunt active doar parenteral. Ca exemple, sunt de menţionat **cefepima** şi **cefpirona**.

Ca şi penicilinele, cefalosporinele sunt antibiotice din **clasa B**, putând fi utilizate în timpul sarcinii.

Aminoglicozidele sunt antibiotice cu efect bactericid absolut, care omoară bacteriile aflate atât în stare de repaus, cât şi de multiplicare prin inhibarea ireversibilă a sintezei proteice bacteriene datorită legării de subunitatea ribozomială 30S. Există 4 familii, clasificate în funcţie de specia din care au fost sintetizate: familia **streptomicinei**, familia **neomicinei**, familia **kanamicinei**, care pe lângă kanamicină cuprinde **amikacina** şi **tobramicina** şi familia **gentamicinei**.

Au spectru îngust, fiind active pe coci şi bacili Gram-pozitivi şi pe bacili Gram-negativi, precum şi pe bacilul Koch (al tuberculozei).

În administrare sistemică, sunt indicate doar **injectabil**, cel mai des folosite fiind **gentamicina, tobramicina** şi **amikacina**. **Neomicina** şi **kanamicina** se folosesc în special **local** (unguente, creme etc.) sau

oral, deoarece au o toxicitate sistemică ridicată. Ele nu se absorb din tubul digestiv deoarece au o moleculă polară, deci în administrare orală pot fi active în infecţiile tubului digestiv. Pentru tratamentul meningitelor, aminoglicozidele se administrează intrarahidian, deoarece nu trec bariera hematoencefalică. Se concentrează în cortexul renal, fiind foarte active în infecţiile reno-urinare. Au un timp de înjumătăţire lung şi se administrează la 12 ore sau chiar la 24 de ore interval.

Aminoglicozidele au o **toxicitate renală şi otică** relativ mare, care este dependentă de doză, de durata tratamentului precum şi de caracteristicile bolnavului.

Toxicitatea acustică se manifestă iniţial prin ţiuituri în urechi care pot conduce în timp la surditate definitivă. Toxicitatea vestibulară poate fi sesizată prin apariţia cefaleei, însoţită de greţuri, vărsături, ameţeli, tulburări de mers şi echilibru, care se refac greu, în 12–18 luni, dar nu complet.

Toxicitatea renală necesită o supraveghere permanentă a funcţiei renale (a ureei şi creatininei) în cursul unui tratament îndelungat.

Aminoglicozidele se asociază frecvent cu betalactaminele în infecţii grave, cu germeni sensibili, chiar necunoscuţi, din mai multe motive - extinderea spectrului antibacterian şi sinergism farmacodinamic.

Aminoglicozidele fac parte din **clasa C** de medicamente fiind în principiu contraindicate în timpul sarcinii, cu excepţia infecţiilor severe şi a tratamentelor de scurtă durată. De asemenea, ele nu se administrează femeilor care alăptează.

Tetraciclinele sunt antibiotice apărute în terapeutică de mult timp, încă din 1948. În prezent există 2 generaţii: prima generaţie cuprinde **tetraciclina**, iar a doua, **doxicilina** şi **minociclina**. Ele au avut iniţial un spectru larg care s-a îngustat mult în prezent datorită folosirii abuzive. De aceea actualmente sunt indicate în infecţii cu germeni intracelulari cum ar fi chlamydii, mycoplasme, rickettsii, spirochete. Aceşti germeni dau pneumonii atipice, uretrite, cervicite, sifilis etc.

Sunt eficiente şi în bruceloză, holeră, tularemie, acnee sau pentru eradicarea purtătorilor de *Helicobacter pylori*, agent incriminat în etiopatogenia ulcerului gastric sau duodenal.

Tetraciclinele sunt bacteriostatice, adică opresc multiplicarea germenilor prin inhibarea reversibilă a sintezei proteice bacteriene, datorită legării de subunitatea ribozomială 30S a bacteriilor.

Tetraciclina se absoarbe din stomac, duoden şi prima parte a intestinului subţire. Această absorbţie scade în prezenţa alimentelor (mai

ales a produselor lactate) şi a medicamentelor ce conţin ioni de calciu, magneziu, fier, aluminiu, cum ar fi antiacidele. Cu aceste substanţe tetraciclinele formează chelaţi neabsorbabili, de aceea ele trebuie administrate pe stomacul gol, cu o jumătate de oră înaintea meselor sau la două ore după masă. Cantitatea de tetraciclină care rămâne în intestin modifică flora bacteriană saprofită, fapt ce poate determina dismicrobisme intestinale. Tetraciclinele de generaţia a doua, în speţă doxiciclina şi minociclina, se absorb aproape în totalitate pe cale orală, deci nu perturbă atât de accentuat flora intestinală. Ele însă nu sunt la fel de active ca tetraciclina clasică în diareile infecţioase.

Tetraciclinele se acumulează în oase şi dinţi, fiind active în infecţii dentare şi realizează concentraţii mari în laptele matern, motiv pentru care nu se administrează la femeile care alăptează. Se concentrează în bilă şi suferă un circuit entero-hepatic, fapt ce contribuie la eficacitatea lor în infecţii biliare şi la menţinerea pe o perioadă mai lungă de timp a unor niveluri plasmatice crescute. Totuşi, tetraciclina clasică are un timp de înjumătăţire (T½) scurt, de aprox. 8 ore, motiv pentru care se administrează oral la 6 ore interval.

Doxiciclina şi minociclina, având un T½ de 18 ore, se pot da într-o priză unică zilnică.

În administrare orală, tetraciclina produce fenomene iritative gastrice cu dureri epigastrice, greţuri, vărsături, uneori chiar diaree. Rareori tetraciclinele pot da reacţii vestibulare manifestate prin ameţeli, vertij, greaţă, care apar mai ales când doza zilnică de doxiciclină depăşeşte 150 mg.

Datorită acumulării în dinţi şi oase pot provoca, la copii, colorarea dinţilor în galben-brun şi chiar inhibarea creşterii în lungime. De aceea, nu se administrează tetraciclinele la copiii sub 7 ani şi la gravide – fac parte din **clasa D** – medicamente contraindicate în sarcină. Prin depunerea în mugurii dentari ai fătului dau modificări de culoare şi displazii de smalţ dentar, chiar pentru viitoarea sa dentiţie definitivă.

Doxiciclina şi minociclina pot da fotosensibilizare, motiv pentru care trebuie evitată expunerea la soare în timpul tratamentului.

Cloramfenicolul are un spectru larg de acţiune, asemănător tetraciclinelor, fiind foarte activ pe germenii anaerobi, inclusiv pe *Bacteroides fragilis*. Este eficace pe germeni Gram-pozitivi, Gram-negativi, mycoplasme, rickettsii, dar nu pe chlamydii. Are efect bacteriostatic, prin inhibarea sintezei proteinelor microbiene datorită fixării pe subunitatea ribozomială 50S.

Se absoarbe bine pe cale orală şi se concentrează în vasele limfatice şi în ganglionii limfatici. Acest fapt determină cloramfenicolul să fie foarte activ în infecţiile cu *salmonella*, agent etiologic al febrei tifoide şi al dizenteriilor, deoarece aceşti microbi se multiplică tocmai în ganglionii limfatici. Cloramfenicolul trece bine bariera hematoencefalică, de aceea ajunge în concentraţii mari la nivelul sistemului nervos central şi în lichidul cefalorahidian. Din aceste motive, este foarte activ în meningitele cu *Haemophilus influenzae*, în abcesele cerebrale şi encefalitele bacteriene. Este util şi în septicemiile de origine abdominală sau genitală, în special cu bacterii anaerobe Gram-negative. Cu toate că este un antibiotic activ, cu spectru larg, utilizarea lui s-a îngustat în prezent, fiind de rezervă în infecţiile menţionate anterior datorită **reacţiilor sale adverse grave**, în special **hematologice**. Cloramfenicolul poate provoca, chiar independent de doză, anemie aplastică cu leucopenie şi agranulocitoză, cu evoluţie frecvent fatală.

La nou-născuţi, în condiţiile administrării unei doze mai mari de cloramfenicol, după 4 zile de tratament poate să apară aşa-zisul **„sindrom cenuşiu"**, care este foarte grav, frecvent mortal. Se manifestă printr-o coloraţie cianotică a pielii nou-născutului, cu anorexie, vomă, diaree, deshidratare, letargie. Din aceste cauze, cloramfenicolul este contraindicat în sarcină, în alăptare, la nou-născuţi şi copii mici.

Macrolidele antibacteriene au ca şi cap de serie **eritromicina**, urmată de alte substanţe de semisinteză – **claritromicina, josamicina, roxitromicina**. Există şi macrolide antifungice (polienice) care sunt discutate în capitolul XIII.3. Înrudite cu macrolidele sunt **azalidele** (**azitromicina**) şi **sinergistinele** (**pristinamicina**).

Macrolidele antibacteriene sunt bacteriostatice sau bactericide, în funcţie de concentraţia antibioticului şi de specia microbiană. Sunt active şi pe germeni intracelulari, cum ar fi chlamydiile, mycoplasmele, rickettsiile.

Se leagă reversibil de subunitatea ribozomială 50S şi împiedică sinteza proteinelor bacteriene. Au spectru antibacterian îngust, similar penicilinelor, care cuprinde bacterii Gram-pozitive aerobe (streptococ, stafilococ, pneumococ, bacil tetanic, cărbunos, *Treponema pallidum*), coci Gram-negativi aerobi, bacterii anaerobe. Sunt active şi pe *Helicobacter pylori*.

În general, macrolidele sunt **antibiotice de înlocuire a penicilinelor** la pacienţi alergici la acestea, în infecţii cu germeni sensibili. Sunt de primă alegere în pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*, cu

Chlamydia trachomatis, mai ales la sugar, în formele grave de enterocolită cu *Campylobacter jejunii*, în difterie, tuse convulsivă, eritrasmă, acnee vulgară sau rozacee.

Eritromicina se absoarbe mai puţin după administrarea orală, iar biodisponibilitatea este redusă în prezenţa alimentelor. În general, se administrează oral, sub formă de drajeuri enterosolubile, la 6 ore interval, în doze zilnice de 2 g. Există şi preparate injectabile intravenos, mai rar folosite.

Ca **reacţii adverse**, cel mai frecvent eritromicina poate produce fenomene iritative digestive, cu disconfort epigastric, greţuri, vărsături. Rareori dă reacţii alergice.

Macrolidele de semisinteză, în speţă **claritromicina, roxitromicina, josamicina,** au un profil farmacologic superior eritromicinei clasice. Se absorb mai bine pe cale orală, cu un T ½ mai lung, fapt ce le permite administrarea în două doze zilnice şi sunt mai puţin iritante gastric în comparaţie cu eritromicina. Sunt mai active faţă de aceasta în infecţiile cu *Chlamydia*, *Legionella, Helicobacter pylori, Propionibacterium acnes*.

Azitromicina este foarte activă în infecţii cu *Chlamydia* (uretrite, cervicite), cu *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella spp.* etc. Se absoarbe bine oral, mai ales pe stomacul gol. Are o farmacocinetică foarte bună, ceea ce îi permite o acumulare tisulară şi în macrofage, cu un timp de înjumătăţire tisulară de aprox. 60 de ore. Se administrează o singură doză pe zi, pe perioade scurte. O doză de 1 gram de azitromicină echivalează cu 7 zile de tratament cu 100 mg zilnic doxicilină pentru o uretrită sau cervicită chlamidiană.

Macrolidele, ca şi beta-lactaminele, sunt antibiotice din **clasa B**, putând fi indicate în timpul sarcinii.

Sulfamidele antibacteriene şi trimetoprimul

Sunt chimioterapice de sinteză, cu spectru antibacterian larg, incluzând bacterii Gram-pozitive şi Gram-negative, chlamydii, micoplasme, precum şi unele protozoare-toxoplasme, *Pneumocystis*. Mulţi germeni au devenit în timp rezistenţi, aşa cum sunt mulţi bacili Gram-negativi, stafilococi, enterococi, gonococi.

Indicaţiile sulfamidelor sunt restrânse – în principal în infecţii urinare cu germeni sensibili, în infecţii genitale şi pulmonare cu chlamydii sau micoplasme, în infecţii biliare, respiratorii, în dizenteria bacilară, în diareea infecţioasă. Acţionează **bacteriostatic** prin interferarea procesului de sinteză a acidului folic la nivelul microorganismelor sensibile. Selectivitatea de acţiune pe bacterii derivă din faptul că acestea îşi sintetizează singure acid folic, pe când celulele macroorganismului îl primesc prin alimente sau medicamente, deci nu vor fi afectate de sulfamide.

Sulfamidele care se utilizează în prezent sunt în special cele cu durată intermediară de acţiune, cum ar fi **sulfametoxazolul** sau **sulfadiazina**. Primul este activ pe cale orală în diverse infecţii, în special urinare, digestive sau respiratorii. **Sulfadiazina argentică** 1% (**Dermazin**) este utilă în tratamentul plăgilor suprainfectate şi al arsurilor.

Sulfapiridina este o sulfamidă cuplată cu **acidul 5-aminosalicilic** în preparatul numit **sulfasalazină**. Aceasta este indicată în afecţiuni inflamatorii intestinale cum ar fi boala Crohn sau rectocolita ulcero-hemoragică.

Dintre sulfamidele cu durată scurtă de acţiune, **sulfafurazolul** (**neoxazol**) este activ pe cale orală, în special în infecţii urinare acute cu germeni sensibili, deoarece realizează concentraţii mari la locul de acţiune.

Sulfamidele prezintă frecvente **reacţii adverse**, atât toxice cât şi alergice, motiv pentru care sunt din ce în ce mai rar folosite în prezent.

Chinolonele antibacteriene

Capul de serie al familiei chinolonelor este **acidul nalidixic**, utilizat în mod selectiv în infecţii urinare joase.

Analogii sintetici fluorinaţi ai acidului nalidixic sunt **fluorochinolonele**, utilizate pe scară largă în prezent în tratamentul multor afecţiuni.

Chinolonele **blochează ADN-giraza bacteriană**, având efect bactericid.

Iniţial, chinolonele au fost active doar pe bacterii aerobe Gram-negative şi datorită concentrării lor urinare sunt de elecţie în infecţiile urinare şi prostatice necomplicate. Aceleaşi indicaţii le are şi **norfloxacina**, care este cea mai puţin activă dintre fluorochinolone.

Celelalte **fluorochinolone** antibacteriene (**ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina**) au o activitate foarte bună pe germenii Gram-negativi şi moderată pe cei Gram-pozitivi. Ei pătrund bine în ţesuturi, inclusiv în oase şi în lichidul cefalorahidian, motiv pentru care sunt indicate în infecţii sistemice cum ar fi cele de ţesuturi moi, osoase, articulare, respiratorii, în uretrite şi cervicite chlamidiene, în infecţii gonococice, în tuberculoză, precum şi în diareile bacteriene.

Fluorochinolonele se administrează obişnuit pe cale orală, la distanţe de mese, deoarece alimentele şi antiacidele pot scădea ab-

sorbţia lor intestinală. În infecţii grave, se pot injecta pe cale intravenoasă (ciprofloxacina). Deoarece au un timp de înjumătăţire de până la 10 ore, se pot administra de două ori pe zi.

Reacţiile adverse cele mai frecvente sunt cele digestive – greţuri, vărsături, diaree. Pot da, mai rar, cefalee, ameţeli, insomnii. Unele dintre ele, în speţă lomefloxacina şi pefloxacina, pot determina fotosensibilizare, deci este interzisă expunerea la soare în timpul tratamentului.

Deoarece afectează cartilajele de creştere, putând da chiar şi artropatii reversibile, nu se dau de obicei sub vârsta de 18 ani. Totuşi, în cazuri selecţionate şi pe termen scurt, se pot administra şi la copii.

Sunt antibiotice din **clasa D**, motiv pentru care sunt contraindicate în timpul sarcinii şi al alăptării.

XIII. 2. Chimioterapicele active în tricomoniază şi giardioză

Metronidazolul este un chimioterapic de sinteză derivat de 5-nitroimidazol. Este activ pe *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*. Are acţiune bactericidă faţă de bacilii Gram-negativi anaerobi (*Bacteroides, Helicobacter*), faţă de cocii Gram-pozitivi anaerobi şi faţă de clostridii.

Acţionează bactericid prin afectarea ADN-ului, a proteinelor şi membranelor celulare bacteriene. Metronidazolul se absoarbe bine după administrarea orală şi se distribuie bine în ţesuturi.

În trichomoniaza vaginală se foloseşte atât pe cale sistemică cât şi intravaginal. În general se utilizează o doză unică de 2 g oral sau pe o perioadă de 7 zile în doze de 500 mg oral, de 2 ori pe zi. În caz de eşec terapeutic, se reia tratamentul cu metronidazol 500 mg oral, de 2 ori pe zi, 7 zile. Dacă se produce o nouă recădere, se administrează metronidazol 2 g oral pe zi, în doză unică, timp de 3–7 zile şi în asociere cu 500 mg metronidazol administrat intravaginal zilnic. Alte cazuri rezistente la metronidazol au răspuns la **tinidazol,** în doze unice de 2 g oral sau **ornidazol,** în doze unice de 1,5 g oral.

În giardioză, tratamentul oral durează de obicei 3 zile, cu doze de aprox. 1 g zilnic.

Metronidazolul este un antibiotic de **clasa C**, fiind de evitat în trimestrele I şi II de sarcină. Se poate da la nevoie la gravide, în doză unică de 2 g oral.

Metronidazolul provoacă frecvent tulburări digestive, manifestate sub formă de dureri epigastrice, anorexie, greţuri, gust metalic neplăcut, motiv pentru care se recomandă administrarea după mese. În doze mari poate determina tulburări neurologice (vertij, ataxie, moarte). Poate colora urina în roşu brun. Este contraindicat consumul de băuturi alcoolice pe durata tratamentului cu metronidazol deoarece pot apărea reacţii de tip disulfiram (greţuri, vărsături, flush).

XIII.3. Chimioterapicele antifungice

Sunt medicamente cu acţiune pe diferite categorii de **ciuperci (fungi).** Ele sunt folosite pentru tratamentul infecţiilor sistemice, în administrare orală sau parenterală şi al infecţiilor cutaneomucoase, pe cale orală sau topică, locală.

Dintre antifungicele folosite în tratamentul infecţiilor sistemice sunt de menţionat **amfotericina B, flucitozina**, precum şi unii **azoli**. Primele două sunt relativ toxice pentru organismul uman, azolii având avantajul unui efect antifungic marcat şi al unei frecvenţe mici a reacţiilor adverse în administrare sistemică.

Micozele cutaneo-mucoase sunt cel mai frecvent întâlnite în practica medicală şi au gravitatea cea mai mică. Actualmente frecvenţa lor este crescută, în special ca urmare a terapiei cu antibiotice cu spectru larg sau a imunodepresiei pacienţilor (post terapeutic sau în cadrul unor afecţiuni anergizante). Infecţiile fungice sistemice sunt de o gravitate mult mai mare, iar terapia lor depăşeşte cadrul prezentului manual.

Terapia corectă a micozelor cutaneo-mucoase se începe după efectuarea examenelor micologice de laborator care să precizeze diagnosticul speciei micotice, prin examen direct şi prin culturi. Tratamentul trebuie să fie suficient de lung pentru a asigura vindecarea completă, iar prevenirea recidivelor prin înlăturarea şi/sau tratarea factorilor favorizanţi ai reinfecţiei este esenţială.

Azolii sunt principalii agenţi antifungici utilizaţi în prezent în terapia sistemică şi/sau locală a micozelor cutaneo-mucoase. Sunt compuşi sintetici care includ **imidazolii (clotrimazol, ketoconazol, miconazol, econazol)** şi **triazolii (itraconazol, fluconazol şi voriconazol)**.

Activitatea lor antifungică derivă din reducerea sintezei de ergosterol, componentă esenţială a membranei celulare fungice, datorită in-

hibării sistemului enzimatic al citocromului P450 al fungilor. Specificitatea lor de acţiune derivă din afinitatea mai mare pentru enzimele fungice decât pentru cele umane. Totuşi, această specificitate nu este absolută, de aceea pot determina unele **reacţii adverse** asupra organismului - gazdă. Cele mai frecvente sunt tulburările gastrointestinale. Pot creşte enzimele hepatice şi uneori pot determina hepatită toxică, mai ales în utilizare prelungită, în doze mari şi în afecţiuni hepatice preexistente.

Inhibă enzimele citocromului P450 şi pot determina interacţiuni medicamentoase prin creşterea concentraţiei plasmatice a medicamentelor asociate (anticoagulante cumarinice, antidiabetice orale, ciclosporină etc.). Nu se asociază cu antihistaminice anti-H_1 de tip terfenadină sau astemizol deoarece creşte riscul apariţiei torsadei vârfurilor, o tulburare gravă de ritm cardiac.

Ketoconazolul a fost primul azol sistemic introdus în practica clinică. Datorită toxicităţii sale relativ mari, prin selectivitatea mică asupra sistemului enzimatic citocromial bacterian, este din ce în ce mai puţin folosit sistemic. În prezent se utilizează doar în aplicaţii topice sub formă de cremă 2%, ovule vaginale de 400 mg, şampon 2% în diverse dermatofiţii, în candidoze cutanate şi mucoase, în pitiriazis versicolor, în dermatita seboreică, în diverse tricofiţii *(Pityriasis capitis)*. Absorbţia intravaginală în cazul ovulelor poate apărea la unele paciente, dar este limitată, de aceea ovulele trebuie folosite local la femeile însărcinate doar dacă beneficiile potenţiale depăşesc eventualele riscuri. Tot în cazul ovulelor, nivelul substanţei active în laptele matern este prea scăzut pentru a avea o semnificaţie clinică. Deoarece ketoconazolul nu se absoarbe prin piele după aplicare topică, sarcina şi lactaţia nu reprezintă o contraindicaţie pentru utilizarea preparatelor topice sub formă de cremă şi şampon.

Miconazolul este un imidazol utilizat mai ales local în diverse forme farmaceutice - cremă 2%, gel 2%, cremă vaginală 2%, ovule vaginale de 50 mg, capsule vaginale de 1200 mg, lavandă vaginală 0,2%, supozitoare vaginale de 200 mg **(miconal Ecobi, mycoheal)**.

Sub forma preparatelor de uz vaginal, miconazolul este indicat pentru tratamentul candidozelor vulvovaginale, al infecţiilor vaginale datorate microsporiilor şi altor fungi patogeni precum şi al vulvovaginitelor micotice suprainfectate cu bacili Gram-pozitivi. Schemele de administrare a diverselor forme farmaceutice sunt următoarele:

– capsule de 50 şi 150 mg – de 2 ori/zi (dimineaţa/seara - 7 zile sau o dată/zi - 14 zile şi în timpul menstrei);

– capsule de 200 mg – intravaginal profund de 2 ori/zi - 7 zile;

– capsule de 400 mg – 1/zi seara, 3 sau 6 zile în infecţii severe;

– capsule de 1200 mg – tratament unic;

– cremă vaginală 2% - se administrează cu aplicatorul – 5 g odată, 2 aplicaţii pe zi, 14 zile consecutiv – nu în timpul menstrei;

– lavanda vaginală 0,2% - 1 lavaj/zi – 5 zile consecutiv;

– cremă dermatologică 2% - de 1-2 ori/zi – 2 - 4 săptămâni.

Absorbţia după administrare locală este neglijabilă, iar reacţiile adverse rare.

Produsele de uz intravaginal sunt bine tolerate şi în cazuri rare pot da iritaţie locală, prurit şi senzaţie de arsură, mai ales la începutul tratamentului. Aceste reacţii nu trebuie să determine oprirea tratamentului.

Deşi absorbţia intravaginală este limitată, miconazolul trebuie folosit cu prudenţă în timpul sarcinii, doar dacă beneficiile justifică eventualele riscuri.

Clotrimazolul este un derivat imidazolic folosit doar în aplicaţii locale. Este un antimicotic fungicid cu spectru larg, activ pe dermatofiţi şi levuri, iar la concentraţii mari este şi antibacterian, fiind activ pe *Corynebacterium minutissimum* (eritrasma), pe diferiţi germeni Gram pozitivi (streptococ, stafilococ), precum şi pe *Trichomonas vaginalis*. Are proprietăţi asemănătoare miconazolului. Aplicat pe piele, persistă câteva zile în stratul cornos. Absorbţia sistemică este nesemnificativă (0,5%) şi astfel nu dă reacţii sistemice. Se găseşte condiţionat sub formă de spray 1%, soluţie 1% în propilenglicol, pudră 1%, cremă 1%, comprimate vaginale de 150, 200, 300, 500 sau 600 mg. Acestea din urmă se introduc intravaginal, unul seara la culcare, cu o durată de administrare care scade odată cu creşterea dozei de clotrimazol pe comprimat (cele de 150 mg – timp de 6-12 zile, cele 300 mg – 3 zile, iar cele de 500 sau 600 mg în aplicaţie unică). Tot pentru aplicaţii locale intravaginale, o dată pe zi, timp de 6 zile, există şi crema vaginală 1%, care se poate folosi şi pentru tratarea partenerului. În plus, ea se poate aplica de 2-3 ori pe zi în micozele vulvare.

Econazolul (**amicel** – cremă, ovule, spumă, **gyno pevaryl** ovule) este un alt derivat de imidazol pentru uz local, cu spectru larg de activitate pe dermatofiţi, levuri şi unii germeni Gram-pozitivi. Este eficient în peste 90% din infecţiile vaginale, pe o durată de tratament de 5 zile. Ovulele conţin 150 mg econazol şi se administrează intravaginal profund, seara, timp de 3 zile consecutiv. În caz de recidivă, se reia

o a doua cură de 3 zile. Se instituie şi tratamentul partenerului, cu cremă 1%, timp de 15 zile.

Izoconazolul (**travogen** cremă 1% şi ovule) este un alt imidazol cu spectru larg de acţiune pe dermatofiţi, levuri şi germeni Gram-pozitivi. Ovulele vaginale de 100 mg izoconazol se aplică timp de 1 săptămână, cele de 300 mg timp de 3 zile, iar cele de 600 mg izoconazol nitrat, în terapie unică. Nu se utilizează în timpul menstrelor.

Ovulele vaginale pot determina uneori usturimi, prurit sau accentuarea simptomelor anterioare tratamentului. În general se recomandă prudenţă la administrarea în timpul sarcinii.

Itraconazolul (orungal) este un triazol activ oral sau intravenos, recomandat în micoze sistemice grave, în afecţiuni dermatologice, oftalmologice şi ginecologice produse de dermatofiţi şi levuri.

Pentru o absorbţie optimă, este necesar să fie administrat imediat după o masă principală.

În candidoza vulvovaginală se dă oral o doză de 200 mg, de 2 ori/zi, timp de 1 zi sau 200 mg o dată pe zi, timp de 3 zile. În candidozele orale se administrează 100 mg, o dată pe zi, timp de 15 zile.

Datorită potenţialului său toxic, nu se administrează la femeile gravide şi care alăptează.

Fluconazolul (**diflucan**) se găseşte sub formă de capsule de 50, 100 şi 150 mg, pulbere pentru suspensie orală sau soluţie intravenoasă 2 mg/ml. Este un triazol activ pe levuri şi dermatofiţi. Are o biodisponibilitate bună după administrare orală, absorbţia nefiind influenţată de alimente. Se distribuie larg în toate ţesuturile, inclusiv în LCR şi se elimină sub formă nemodificată prin urină în proporţie de 90%. Are un T ½ plasmatic lung (30 ore), care reprezintă un argument în vederea administrării unei doze unice de 150 mg în cazul candidozei vaginale şi a unei singure doze zilnice în celelalte indicaţii. Pentru a reduce incidenţa candidozei vaginale recurente se poate administra o doză de 150 mg o dată pe lună. Durata tratamentului se stabileşte individual, dar în general este între 4 şi 12 luni. În balanita candidozică se administrează oral 150 mg fluconazol în doză unică.

Nu se utilizează în timpul sarcinii fiind raportate anomalii congenitale multiple la copii ai căror mame au primit tratament cu fluconazol în doze de peste 400 mg/zi. Deoarece se excretă în lapte, fluconazolul nu se recomandă femeilor care alăptează.

Nistatina este un antibiotic polienic care leagă sterolii din membrana celulară a fungilor sensibili, cu alterarea permeabilităţii ei. Acţionează pe levuri şi fungi, care produc micoze superficiale. Este fungistatic

sau fungicid, în funcţie de concentraţie. Nu dezvoltă rezistenţă în timpul tratamentului. Administrat oral nu se absoarbe practic deloc, dar acţionează asupra infecţiei localizate la nivelul tractului digestiv, nefiind activ în micozele viscerale, sistemice.

Se prezintă sub formă de pulbere suspendabilă în flacoane ce conţin 2.400.000 UI nistatin, sub formă de comprimate filmate sau drajeuri de 500.000 UI nistatin, precum şi sub formă de comprimate vaginale de 200.000 UI sau ovule de 150.000 UI nistatin.

În infecţii candidozice vaginale se administrează 100.000 – 200.000 UI de 2 ori/zi, în tratament local, sau câte 1 ovul seara şi dimineaţa, timp de 20 de zile, chiar şi în timpul menstruaţiei.

Natamicina (**pimafucin** cremă 2%, loţiune, ovule 150 mg, comprimate orale 100 mg) este un antibiotic macrolidic cu acţiune fungicidă. Efectul său se exercită prin legarea ireversibilă de componenta sterol a membranei celulare şi distrugerea microorganismelor fungice. Are spectru larg de acţiune pe levuri (candida), dermatofiţi, *Trichomonas vaginalis*, *Aspergillus*. Nu se absoarbe sistemic, deci utilizarea ei prezintă siguranţă chiar şi la gravide şi nou-născuţi. Ovulele vaginale se administrează zilnic seara, timp de 3 - 6 zile, cu oprire în timpul menstrelor.

BIBLIOGRAFIE

1. **Alecu M., Alecu S.:** Reacţiile alergice la medicamente, Edit. Medicală, Bucureşti, 2002.
2. **Angelescu M.:** Terapia cu antibiotice, Edit. Medicală, Bucureşti, 1998.
3. **Aramă V., Vlădăreanu R.:** Antibioterapia la femeia gravidă. Rev. Terapeutică şi Toxicologie Clinică, 1998, vol.III, nr.1, p. 59-64.
4. **Corciovei Constantinescu I.** şi colab.: Farmacologie pentru studenţii Facultăţii de Stomatologie, Ed. INFOMEDICA, ediţie revizuită şi adăugită, Bucureşti, 2004.
5. **Coman O.A.:** Interacţiuni medicamentoase, Edit. Medicală, Bucureşti, 1998.
6. **Diaconu J.D., Coman O.A., Benea V.**: Tratat de terapeutică dermatovenerologică, Edit. Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 2002.
7. **Fulga I.:** Farmacologie, Edit. Medicală, Bucureşti, 2006.
8. **Goodman and Gillman's:** The pharmacological basis of therapeutics, 11th ed., Mc Graw-Hill, New York, 2006.
9. **Katzung B.G.:** Basic and clinical pharmacology, 10th edition, Lange Medical Books, McGraw-Hill, 2007.
10. **Stroescu V.:** Bazele farmacologice ale practicii medicale, ed. a VI-a, Edit. Medicală, Bucureşti, 1998.
11. **Stroescu V.** şi colab.: Farmacologie, ed. a III-a, Editura ALL Medic, Bucureşti, 1999.
12. **Vlădăreanu R., Manolescu E.:** Efectele nocive produse de medicamente în cursul sarcinii. Terapeutică şi Toxicologie Clinică, 2000, vol.IV, nr.2, p. 57-65.

Index

A

Acenocumarol 134
Acetilcisteină 117
Acetilcolină 37-41, 137
Acid acetilsalicilic (aspirină) 14, 31,132, 144, 147-149
Acid clavulanic 167
Acid folic 131, 173
Acid nalidixic 173
Acid valproic 63
Adrenalină 11, 41, 43, 72, 79, 97, 109, 112, 135
Albastru de metilen 158
Alcool etilic 142, 154-155
Alendronat sodic 92
Alfacalcidol (alfa D3) 91
Alilestrenol 85
Aloes 127
Alprazolam 55
Ambazonă 158
Ambroxol 117
Amikacină 164, 168
Aminofilină 98, 114
Amitriptilină 23, 34, 60
Amlodipină 98, 101, 105
Amobarbital 56
Amoxicilină 121, 162, 164, 166-167
Ampicilină 162,164, 166-167
Antiacide 119-121, 145, 148, 170, 173
Antiseptic 11, 153-158
Apă oxigenată 157
Aprotinină 135
Argint 158
Articaină 51
Atenolol 45, 100, 105
Atropină 39-40, 48, 114, 120, 122, 125
Augmentin 164, 167
Azitromicină 171, 172

B

Baclofen 65
Beclometazonă dipropionat 115
Benzatinbenzilpenicilină 165-166
Benzerazidă 61
Benzilpenicilină (penicilina G) 161, 165-166
Benzocaină 51
Betadine 156
Betametazonă 78
Bisacodil 127
Bromhexină 117
Bromură de ipratropiu 41, 113-114
Buformină 81
Bupivacaină 51
Butilscopolamină 40, 48-49, 122, 123,125

C

Calcipotriol 91
Calcitonină 88, 89, 91
Calciu 17, 18, 28, 77, 87-91, 93, 98, 100, 102, 103, 105, 119, 129, 138, 156, 170
Captopril 98, 107
Carbamazepină 13, 29, 63, 64
Carbidopa 61
Cefaclor 168
Cefalexină 168
Cefalosporine 30, 160, 161, 164, 166, 168
Cefalotină 168
Cefamandol 168
Cefapirină 168
Cefatrizină 168
Cefazolină 168
Cefepimă 168
Cefotaximă 168
Cefradină 168
Ceftazidimă 168

Ceftriaxonă 168
Cefuroximă 168
Celecoxib 152
Celuloză 126-127
Cetirizină 73
Chinolone 30-31, 160, 165, 173
Ciclobarbital 56
Cimetidină 13, 120
Ciprofloxacină 173
Ciproheptadină 72
Claritromicină 13, 121, 165, 171, 172
Clemastină 72
Clonazepam 54
Clonidină 102, 107
Clopidogrel 132
Cloramină 156
Cloramfenicol 30, 31, 160, 164, 170-171
Clordiazepoxid 55
Clorfeniramină 72, 124
Clorhexidină 155-156
Clorpromazină 34, 58, 59, 123
Clortalidonă 103
Clorzoxazonă 65
Clotrimazol 175, 177
Cocaină 26, 44, 52
Codeină 66, 67, 69, 116, 122, 125, 143
Colecalciferol (vit. D3) 90
Crataegus 54
Cromoglicat disodic 115
Cumarine 133-134

D
Dandrolen 65
Deslanozidă 95
Desloratadină 73
Dexametazonă 78, 110, 116
Dextriferon 131
Dextrometorfan 116
Dezinfectant 153-158
Diazepam 29, 34, 48, 49, 52, 54, 63-65
Diazoxid 108
Diclofenac 151
Digitalice 22, 39, 95-97, 104
Digoxină 11, 95-97
Dihidralazină 102, 108
Diltiazem 101, 106
Dimetinden 72
Diosmectita 125
Disulfiram 57, 81, 175
Dobutamină 43, 97
Domperidonă 122, 123
Dopamină 41, 43, 61, 62, 97
Doxepină 60
Doxiciclină 165, 170
Drotaverină 122

E
Econazol 175, 177
Efedrină 11, 44, 109
Emetiral 58, 123
Enalapril 98, 107
Enfluran 49
Enoxaparină 133
Entacaponă 61
Erdosteină 117
Ergocalciferol (vit. D2) 90
Ergometrină maleat 137, 140
Eritromicină 161, 165, 171, 172
Estradiol 82
Estriol 82
Estrogeni 82-86, 92-93, 137
Estronă 82
Estroprogestative 86
Etamsilat 135
Etidocaină 51
Etoricoxib 152
Etosuximidă 63

F
Famotidină 120
Felodipină 105
Fenilbutazonă 145, 147, 150
Fenitoină 13, 25, 29, 63, 97
Fenobarbital 13, 55, 56, 63, 64
Fenosept 158
Fenoterol 43, 44, 110, 113, 114
Fenoximetilpenicilină (penicilina V) 167
Feronat feros 130
Fexofenadină (telfast) 73

Fier 129-131, 170
Flufenazină 59
Flunitrazepam 54
Fluor 92, 93
Fluorochinolone 173
Fluoxetină 60
Flupentixol 59
Flurazepam 54
Fluvoxamină 60
Formol 157
Fortrans 126
Fosfaţi 87-90
Furosemid 98, 103-104, 108

G
Gelatină (gelaspon) 135
Gentamicină 164, 168
Glibenclamidă 81
Gliclazidă 81
Glipizidă 81
Glucocorticoizi 73-79
Glutamat feros 130
Granisetron 124
Guanetidină 108

H
Haloperidol 59, 123
Halotan 48-49
Helicobacter pylori 120, 167, 169, 171, 172, 174
Heparină 133 – 134 – 135
Hexaclorofen 156
Hexetidină 156, 158
Hidroclorotiazidă 103
Hidrocortizon 73, 75, 77, 110, 116
Hidroxizină 72
Histamină 18, 25, 30, 32, 68, 71-73, 115, 119, 124
Homatropină 40

I
Ibuprofen 141, 147, 151
Imidazoli 165, 175-177
Imipramină 14, 60
Indapamidă 103
Indometacină 141, 145, 147, 150, 151
Insulină 17, 26, 30, 74, 79-81, 88
Itraconazol 13, 175, 178
Izoconazol 178
Izofluran 49
Izoprenalină 43, 44, 97, 113
Izosorbid dinitrat 98, 100
Izosorbid mononitrat 100

J
Josamicină 171, 172

K
Kanamicină 168
Ketamină 48, 49
Ketoconazol 13, 175, 176
Ketorolac 151
Ketotifen 115

L
Labetalol 108
Lanatozida C 95
Lercanidipină 101, 105
Levocetirizină 73
Levodopa 61, 81
Lidocaină 43, 50, 51, 97
Linestrenol 85
Loperamidă 67, 125
Loratadină 73

M
Malation 39
Manitol 104
Medazepam 55
Mefenezină 65
Meloxicam 151
Mepivacaină 51
Mercur 158
Metadonă 70
Metamizol sodic 147, 150
Metformină 81
Metildopa 102, 107
Metilprednisolon 78, 110, 116
Metoclopramidă 121, 123
Metoprolol 45, 100, 105
Metoxifluran 48, 49

Metronidazol 13, 30, 121, 165, 174, 175
Miconazol 175, 176-177
Minociclină 165, 169, 170
Minoxidil 108
Misoprostol 120, 140, 145, 151
Montelukast 115
Morfină 23, 26, 32, 34, 35, 48, 66, 69-70, 72, 116, 122, 125

N
Nadroparină 133
Nafazolină 44
Naloxonă 23, 69
Nalorfină 23, 69
Naltrexonă 70
Naproxen 145, 147, 151
Natamicină 165, 179
Nedocromil 115
Neomicină 164, 168
Neostigmină 39
Nifedipină 98, 101, 105, 108
Nistatină 160, 165, 178-179
Nitrazepam 54
Nitroglicerină 11, 99, 108
Nitroprusiat de sodiu 108
Noradrenalină 37, 41 42, 109
Noretinodrel 85
Norfloxacină 173
Noscapină 67

O
Ofloxacină 173
Oleu de parafină 127
Oleu de ricin 127
Omeprazol 13, 120
Ondansetron 124
Oxăcilină 167
Oxazepam 55
Oxitocină 137-139

P
Panangin 104
Paration 39
Papaverină 122
Paracetamol 30, 147, 149
Parathormon (paratirină) 88, 90
Parecoxib 152
Paroxetină 60
Passiflora 54
Pefloxacină 173
Peniciline 25, 30, 160-161, 163-164, 165, 168, 173
Pentazocină 68-69
Petidină (mialgin) 48-49, 67-68, 122
Pilocarpină 38
Pirenzepină 120
Piroxicam 145, 147, 151
Prednison 13, 77, 78, 115
Procaină 43, 51
Progesteron 82-86
Prometazină (romergan) 72, 124
Propofol 49
Prazosin 45, 98, 102, 107
Propranolol 45, 49, 100, 105
Prostaglandină F2alfa 139
Prostaglandină E2 139
Protoxid de azot 49

R
Racecadotril 126
Ramipril 107
Ranitidină 13, 120
Reacţia Herxheimer 163, 166
Reviparină 133
Rezerpină 108
Risedronat sodic 92, 93
Roxitromicină 171, 172

S
Salbutamol 43, 44, 113
Salmeterol 44, 113
Sartani 98, 107
Scopolamină 40,123
Selegilină 61
Seminţe de in 127
Senna 127
Sertralină 60
Spironolactonă 98, 104
Streptokinază 135
Streptomicină 161, 164, 168
Subcitrat coloidal de bismut 121

Sucralfat 121
Sulfadiazină 158, 173
Sulfafurazol 173
Sulfametoxazol 164, 173
Sulfamide 24-26, 30-31, 80-81, 160, 165, 172-173
Sulfasalazină 173
Sulfat de magneziu 142
Sulfat de protamină 133, 135
Sulfat feros 130
Sultamicilină 164, 167

T
Tamsulozin 45
Tenoxicam 147, 151
Teofilină 98, 114
Tetracaină 51
Tetraciclină 30, 31, 121, 160, 161, 164, 165, 169, 170
Ticlopidină 132
Tinctură de iod 155
Tinidazol 174
Tiopental sodic 48, 49
Tobramicină 164, 168
Tolbutamidă 81
Tolperisonă 65
Tramadol 69
Triamcinolon acetonid 78, 116
Triazolam 54
Trihexifenidil 41, 58, 62
Trombină 135

U
Urokinază 135

V
Valeriană 54
Verapamil 106
Violet de genţiana 158
Vitamina B12 (cianocobalamină) 129, 131
Vitamina D 63, 88-91
Vitamina K1 (fitomenadionă) 134

W
Warfarină 134

Z
Zolpidem 56
Zopiclonă 56

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
BIBLIOTECA nr.1 PRECLINIC
Nr de inventar: 15766
Cotă: 20347
CRAIOVA
Rmf 83/2016